

## 明細書

新規なベンゾフラン誘導体、それを含有する医薬組成物およびそれらの用途

## 5   〔技術分野〕

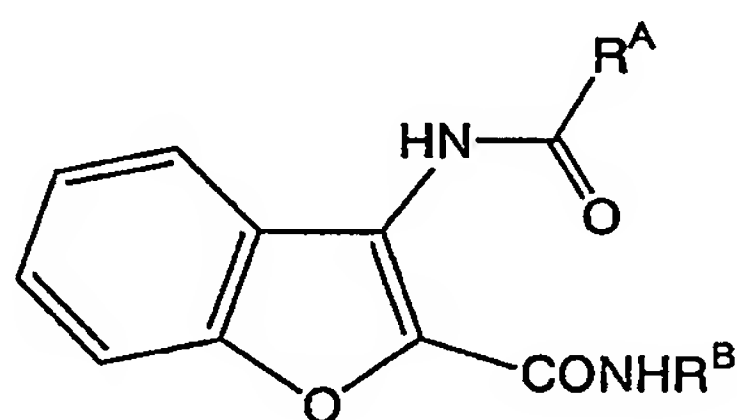
本発明は、アデノシン $A_{2A}$ 受容体拮抗作用を有する新規なベンゾフラン誘導体、それを含有する医薬組成物およびそれらの用途に関する。

## 〔背景技術〕

- 10    アデノシンは、プリンヌクレオシドの一つであり、生体内において種々の調節機能、生理活性を有している。アデノシン受容体として、4つのサブタイプ ( $A_1$ 、 $A_{2A}$ 、 $A_{2B}$ および $A_3$ 受容体) が知られている。アデノシンが示す作用は、G蛋白共役型受容体ファミリーに属するこれらの膜受容体とアデノシンとの相互作用により媒介されることが知られている。
- 15    中枢神経系におけるアデノシン $A_{2A}$ 受容体の分布および機能についてはよく認識されており、アデノシン $A_{2A}$ 受容体はコリン作動性、GABA作動性、グルタミン酸作動性ニューロンの調整に関与していることが明らかとされている。また、アデノシン $A_{2A}$ 受容体はドパミン $D_2$ 受容体とも機能的に関連しており、アデノシン $A_{2A}$ 受容体を拮抗することによりドパミン $D_2$ 受容体に対するドパミンの
- 20    結合能が増加することが知られている (例えば、非特許文献1参照)。ドパミンニューロンの異常に起因する疾患としてパーキンソン病が知られている。パーキンソン病は中高年齢者に好発する進行性の神経変性疾患であり、安静時振戦、固縮、無動、姿勢反射障害などの協調性運動機能障害を主症状とする。その病因は中脳黒質ドパミン性神経細胞の変性による線条体ドパミンの欠乏に起因すると考
- 25    えられている。アデノシン $A_{2A}$ 受容体は、協調性運動機能の調節に重要な役割を果たしている線条体に豊富に存在し、上述のようにアデノシン $A_{2A}$ 受容体とドパミン $D_2$ 受容体とは相反性の関係にあることから、アデノシン $A_{2A}$ 受容体を選択的に拮抗する薬剤はパーキンソン病、ハンチントン病、ウィルソン病などの運動機能障害の治療薬として有用であると考えられている (例えば、非特許文献

2～4参照)。また、アデノシンA<sub>2A</sub>受容体の拮抗により、抗うつ作用、抗不安作用および神経保護作用が認められることから、アデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗剤はうつ病、不安症、認知機能障害（例えば、アルツハイマー病など）の治療薬として有用であると期待されている（例えば、非特許文献5および6、特許文献5参照）。またアデノシンA<sub>2A</sub>受容体の拮抗は脳虚血後の障害を軽減し、脳梗塞量を低下させることが知られており、アデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗剤は脳虚血性障害（例えば、脳卒中、脳血管攣縮後の脳障害など）の治療薬として有用であると期待されている（例えば、非特許文献7参照）。またアデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗剤はレストレスレッグス症候群の治療薬として有用であると期待されている（例えば、特許文献2参照）。

Sangapure S.S. およびAgasimundin Y.S. らは、ベンゾフロ[3, 2-d]ピリミジン誘導体を合成するための中間体として下記一般式：



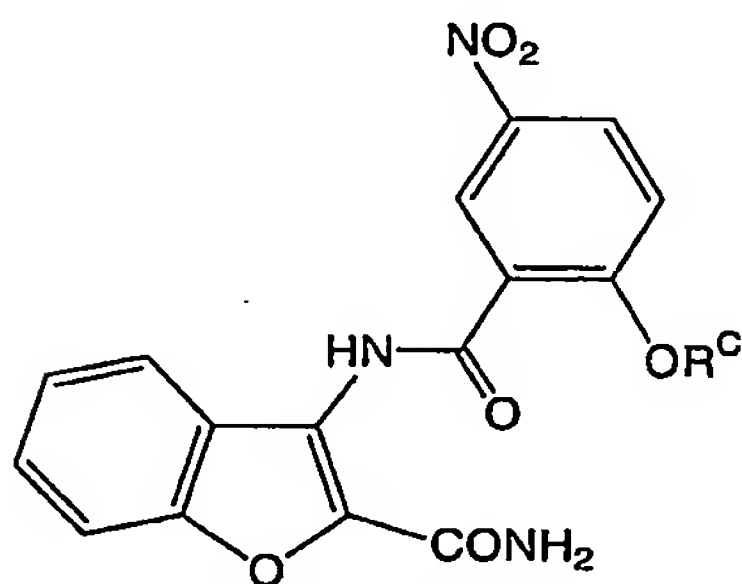
（式中、R<sup>A</sup>は非置換もしくはハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシまたはカルボキシ基で置換されるフェニル基、ベンジル基または低級アルキル基であり、R<sup>B</sup>は水素原子または低級アルキルを表す）で表されるベンゾフラン誘導体を開示している（例えば、非特許文献8～11参照）。しかしながら、これらのベンゾフラン誘導体の生理活性については何ら記載されていない。

Basavaraj P. らは、抗菌剤、駆除剤、抗炎症薬として有用である4-オキシナフト[2, 1-b]フロ[3, 2-d]ピリミジン誘導体を製造するための中間体として、1-アセチルアミノナフト[2, 1-b]フラン-2-カルボキサミドおよび1-ベンゾイルアミノナフト[2, 1-b]フラン-2-カルボキサミドを開示している（例えば、非特許文献12参照）。しかしながら、これらのナフト[2, 1-b]フラン誘導体の生理活性については何ら記載されていない。

3-ベンゾイルアミノ-5-クロロベンゾフラン-2-カルボキサミド、5-クロロ-3-[2-(3, 4-ジエトキシフェニル)アセチルアミノ]ベンゾフ

- ラン-2-カルボキサミド、5-プロモ-3-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)アセチルアミノ]ベンゾフラン-2-カルボキサミド、5-クロロ-3-(2-クロロアセチルアミノ)ベンゾフラン-2-カルボキサミドおよび3-アセチルアミノ-5-クロロベンゾフラン-2-カルボキサミドは、ケミカルアブストラクトに記載された公知の化合物であるが、これらの化合物の生理活性については何ら知られていない（例えば、非特許文献13～17参照）。

Oota T.らは、サイクリックGMP特異的ホスホジエステラーゼ阻害剤として有用であるベンゾフロ[3,2-d]ピリミジン-4-オン誘導体を製造するための中間体として下記一般式：



- (式中、R<sup>C</sup>は低級アルキル基を表す)で表されるベンゾフラン誘導体を開示している（例えば、特許文献3参照）。しかしながら、これらのベンゾフラン誘導体の生理活性については何ら記載されていない。

#### 非特許文献

1. Ferre S.ら, 「Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.」, 1991年, 88巻, p.7238-7241
2. Ferre S.ら, 「Neurosci. Lett.」, 1991年, 130巻, p.162-164
3. Mandhane S.N.ら, 「Eur. J. Pharmacol.」, 1997年, 328巻, p.135-141
4. Varani K.ら, 「The FASEB Journal」, 2003年, 17巻, p.2148-2150
5. EL.Yacoubi M.ら, 「British J. Pharmacol.」, 2001年, 134巻, p.68-77
6. Dall'Igna O.ら, 「British J. Pharmacol.」, 2003年, 138巻, p.1207-1209
7. Phillis J.W.ら, 「Brain Res.」, 1995年, 705巻, p.79-84
8. Sangapure S.S.ら, 「Indian J. Chem.」, 1978年, 16B巻, p.627-629
9. Agasimundin Y.S.ら, 「Indian J. Chem.」, 1981年, 20B巻, p.114-117

10. Agasimundin Y.S. ら, 「Indian J. Chem.」, 1993年, 32B巻, p.965-968  
11. Agasimundin Y.S. ら, 「Indian J. Heterocyclic Chem.」, 1994年, 3巻,  
p.247-252  
12. Basavaraj P. ら, 「Indian J. Heterocyclic Chem.」, 2002年, 12巻,  
5 p.89-94  
13. 「ケミカルアブストラクト」, Registry Number 340017-67-6  
14. 「ケミカルアブストラクト」, Registry Number 663931-40-6  
15. 「ケミカルアブストラクト」, Registry Number 633288-47-8  
16. 「ケミカルアブストラクト」, Registry Number 397881-00-4  
10 17. 「ケミカルアブストラクト」, Registry Number 332375-01-6

## 特許文献

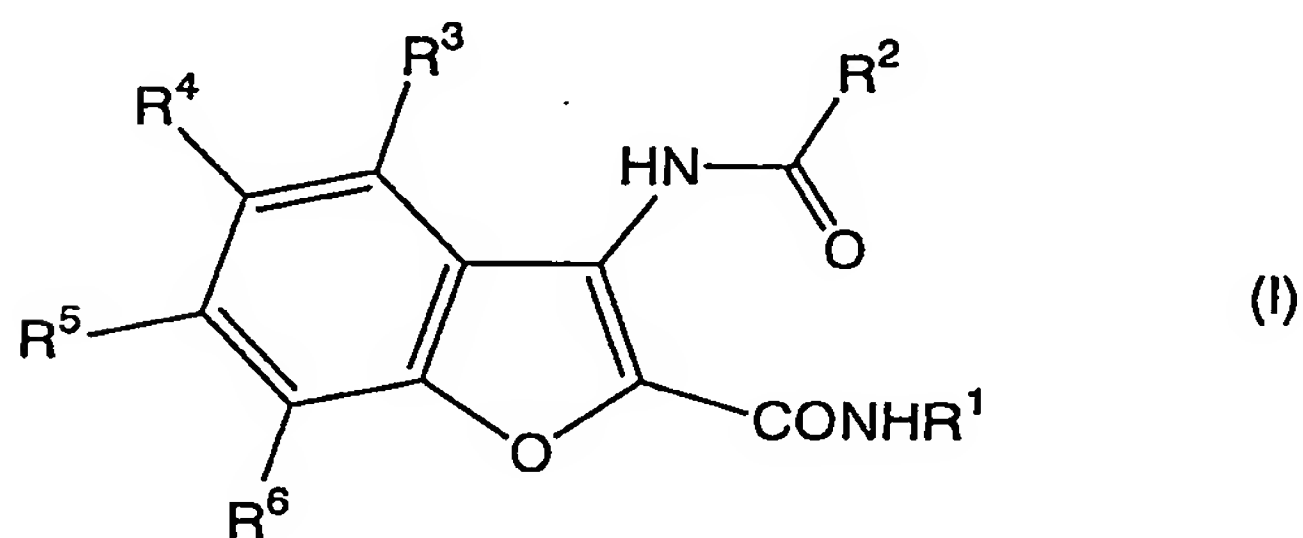
1. 国際公開第2004/108137号パンフレット  
2. 国際公開第2004/019949号パンフレット  
3. 特開平7-267961号公報

15

## 〔発明の開示〕

本発明者らは、アデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有する新規な化合物について鋭意研究を重ねたところ、驚くべきことに、一般式(I)で表されるベンゾフラン誘導体が極めて強力なアデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有すること、さら  
20 には当該ベンゾフラン誘導体がアデノシンA<sub>2A</sub>受容体関連疾患の治療または予防剤として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、一般式(I)：



〔式中、

R<sup>1</sup>は、水素原子または低級アルキル基であり；



R<sup>2</sup>は、以下のa)～o)：

- a) 低級アルキル基、
  - b) ハロ低級アルキル基、
  - c) ヒドロキシ低級アルキル基、
  - 5 d) シクロアルキル基、
  - e) アリールシクロアルキル基、
  - f) ヘテロシクロアルキル基、
  - g) 非置換もしくはX<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>およびX<sup>5</sup>からなる群から選択される  
1～5個の基で置換されるアリール基、
  - 10 h) 非置換もしくはX<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>およびX<sup>5</sup>からなる群から選択される  
1～5個の基で環が置換されるアラルキル基、
  - i) 非置換もしくはX<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>およびX<sup>5</sup>からなる群から選択される  
1～5個の基で環が置換されるアリールアルケニル基、
  - j) 低級アルコキシ基または低級アシルオキシ基から選択される基で置換され  
15 る低級アルキル基、
  - k) 非置換もしくはX<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>およびX<sup>5</sup>からなる群から選択される  
1～5個の基で環が置換されるアリールオキシ低級アルキル基、
  - l) 非置換もしくはX<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>およびX<sup>5</sup>からなる群から選択される  
1～5個の基で環が置換されるアラルキルオキシ低級アルキル基、
  - 20 m) 非置換もしくはX<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>およびX<sup>5</sup>からなる群から選択される  
1～5個の基で環が置換されるアリールスルファニル低級アルキル基、
  - n) 非置換もしくはX<sup>6</sup>、X<sup>7</sup>およびX<sup>8</sup>からなる群から選択される1～3個の  
基で環が置換されるヘテロアリール基、または
  - o) 非置換もしくはX<sup>6</sup>、X<sup>7</sup>およびX<sup>8</sup>からなる群から選択される1～3個の  
25 基で環が置換されるヘテロアリール低級アルキル基であり；
- X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>およびX<sup>5</sup>は、それぞれ独立して、以下のa)～x)：
- a) ハロゲン原子、
  - b) 低級アルキル基、
  - c) ハロ低級アルキル基、

- d) シクロアルキル基、
- e) 低級アルコキシ基、
- f) ハロ低級アルコキシ基、
- g) シクロアルキルオキシ基、
- 5 h) ヘテロシクロアルキルオキシ基、
- i) 低級アルコキシ低級アルコキシ基、
- j) ヒドロキシ低級アルキル基、
- k) 水酸基、
- l) カルボキシ基、
- 10 m) 低級アルコキシカルボニル基、
- n) アラルキルオキシカルボニル基、
- o) 低級アシル基、
- p) シアノ基、
- q)  $-A^1-NR^{20}R^{21}$ 、
- 15 r)  $-A^2-SR^{22}$ 、
- s)  $-SO_2NR^{23}R^{24}$ 、
- t) 非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ低級アルコキシ基およびジ低級アルキルアミノ低級アルキル基から独立して選択される 1～3 個の基で置換されるフェニル基、
- 20 u) 非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ低級アルコキシ基およびジ低級アルキルアミノ低級アルキル基から独立して選択される 1～3 個の基で環が置換されるフェノキシ基、
- 25 v) 非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ低級アルコキシ基およびジ低級アルキルアミノ低級アルキル基から独立して選択される 1～3 個の基で置換されるヘテロアリール基、
- w) 非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低

級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ低級アルコキシ基およびジ低級アルキルアミノ低級アルキル基から独立して選択される1～3個の基で環が置換されるヘテロアリールオキシ基、または

5 x) アリール基もしくはヘテロアリール基から選択される基で置換される低級アルコキシ基を表すか、

あるいは $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ および $X^5$ のうち2つが隣接する場合、それらが一緒になって $-O(CH_2)_mO-$ 、 $-O(CH_2)_n-$ 、または $-(CH_2)_p-$ で表される基を形成し；

10  $R^{20}$ および $R^{21}$ は、それぞれ独立して、水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、橋かけ環状炭化水素基、ヘテロアリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基またはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基を表すか、あるいは $R^{20}$ および $R^{21}$ が、それらが結合している窒素原子と一緒に、非置換あるいは以下のa)～p) 15 からなる群：

a) 低級アルキル基、

b) シクロアルキル基、

20 c) 非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基およびハロ低級アルコキシ基から独立して選択される1～3個の基で置換されるフェニル基、

d) 非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基およびハロ低級アルコキシ基から独立して選択される1～3個の基で環が置換されるアラルキル基、または環の隣接する炭素原子が、 $-O-(CH_2)_m-O-$ で置換されるアラルキル基、

25 e) ヘテロアリール基、

f) ヘテロアリール低級アルキル基、

g) 水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、アラルキルオキシカルボニル基、環状アミノカルボニル基またはジ低級アルキルアミノ基から選択される基で置換される低級アルキル基、

- h) 水酸基、
  - i) オキソ基、
  - j) 低級アルコキシカルボニル基、
  - k) アラルキルオキシカルボニル基、
  - 5 l) カルバモイル基、
  - m) 低級アシル基、
  - n) ベンゾイル基、
  - o) ジ低級アルキルアミノ基、および
  - p) ジフェニルメチレン基
- 10 から独立して選択される 1～2 個の基で置換される環状アミノ基を形成し；
- $A^1$  は、結合、 $C_{1-3}$  アルキレン基またはカルボニル基を表し；
- $A^2$  は、結合または  $C_{1-3}$  アルキレン基を表し；
- $R^{22}$  は、以下の a) ～ d)：
- a) 低級アルキル基、
  - 15 b) 非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基およびハロ低級アルコキシ基から独立して選択される 1～3 個の基で置換されるフェニル基、
  - c) 非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基およびハロ低級アルコキシ基から独立して選択
  - 20 される 1～3 個の基で置換されるヘテロアリール基、または
  - d) ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基であり；
- $R^{23}$  および  $R^{24}$  は、それぞれ独立して水素原子または低級アルキル基を表すか、あるいは  $R^{23}$  および  $R^{24}$  が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、非置換または以下からなる群：低級アルキル基もしくはアラルキル基から選
- 25 択される基で置換される環状アミノ基を形成し；
- m は、1 または 2 であり；
- n は、2 または 3 であり；
- p は、3 または 4 であり；
- $X^6$ 、 $X^7$  および  $X^8$  は、それぞれ独立して、以下の a) ～ s)：

- a) ハロゲン原子、  
b) 低級アルキル基、  
c) ハロ低級アルキル基、  
d) ヒドロキシ低級アルキル基、  
5 e) シクロアルキル基、  
f) ヘテロシクロアルキル低級アルキル基、  
g) 低級アルコキシ基、  
h) ハロ低級アルコキシ基、  
i) 低級アシル基、  
10 j) カルボキシ基、  
k)  $-A^1-NR^{20}R^{21}$ 、  
l)  $-A^2-SR^{22}$ 、  
m)  $-SO_2NR^{23}R^{24}$ 、  
n) 非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低  
15 級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ低級アルコキシ基およびジ低級アルキル  
アミノ低級アルキル基から独立して選択される 1～3 個の基で環が置換されるフ  
ェニル基、  
o) 非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低  
級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ低級アルコキシ基およびジ低級アルキル  
20 アミノ低級アルキル基から独立して選択される 1～3 個の基で環が置換されるフ  
ェノキシ基、  
p) 非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低  
級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ低級アルコキシ基およびジ低級アルキル  
アミノ低級アルキル基から独立して選択される 1～3 個の基で環が置換されるア  
25 ラルキル基、  
q) 非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低  
級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ低級アルコキシ基およびジ低級アルキル  
アミノ低級アルキル基から独立して選択される 1～3 個の基で環が置換されるヘ  
テロアリール基、

r) 非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ低級アルコキシ基およびジ低級アルキルアミノ低級アルキル基から独立して選択される1～3個の基で置換されるヘテロアリールオキシ基、または

5 s) アラルキルオキシ基であり；

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ は、それぞれ独立して、以下のa)～m)：

a) 水素原子、

b) ハロゲン原子、

c) 低級アルキル基、

10 d) ハロ低級アルキル基、

e) 低級アルコキシ基、

f) ハロ低級アルコキシ基、

g) 水酸基、

h) シアノ基、

15 i) 非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基およびハロ低級アルコキシ基から独立して選択される1～3個の基で環が置換されるアリール基、

j) 非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基およびハロ低級アルコキシ基から独立して選択

20 される1～3個の基で環が置換されるアラルキルオキシ基、

k) ジ低級アルキルアミノ基、

l) 低級アルキルスルファニル基、または

m) ニトロ基を表すか、あるいは $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ のうち2つが隣接する場合、それらが一緒になって $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ で表される基を形成し、但し、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ の少なくとも一つは、水素原子以外である；

25 但し、1-アセチルアミノナフト[2,1-b]フラン-2-カルボキサミド、1-ベンゾイルアミノナフト[2,1-b]フラン-2-カルボキサミド、3-ベンゾイルアミノ-5-クロロベンゾフラン-2-カルボキサミド、5-クロロ-3-[2



ー（3，4－ジエトキシフェニル）アセチルアミノ］ベンゾフラン－2－カルボキサミド、5－ブロモ－3－〔2－（3，4－ジエトキシフェニル）アセチルアミノ］ベンゾフラン－2－カルボキサミド、5－クロロ－3－（2－クロロアセチルアミノ）ベンゾフラン－2－カルボキサミドおよび3－アセチルアミノ－5  
5 ークロロベンゾフラン－2－カルボキサミドを除く〕で表される化合物またはそのプロドラッグ、あるいは薬理学的に許容される塩に関する。

また、本発明は、一般式（I）で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物に関する。

また、本発明は、一般式（I）で表される化合物またはその薬理学的に許容さ  
10 れる塩を有効成分として含有する、アデノシンA<sub>2A</sub>受容体関連疾患の治療または予防剤に関する。

さらに本発明は、一般式（I）で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩と、アデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗剤以外のパーキンソン病治療薬、抗うつ剤、認知機能障害治療薬および脳虚血性障害治療薬から選択される少なくとも1  
15 種とを組み合わせる医薬に関する。

さらに本発明は、アデノシンA<sub>2A</sub>受容体関連疾患の治療または予防剤を製造するための一般式（I）で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩の使用に関する。

さらに本発明は、アデノシンA<sub>2A</sub>受容体関連疾患の治療または予防方法に関  
20 し、該方法は、一般式（I）で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与する工程を包含する。

一般式（I）で表される化合物において、下記の用語は、特に断らない限り、以下の意味を有する。

25 「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を表し、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>およびX<sup>5</sup>においては、フッ素原子、塩素原子または臭素原子が好適であり、さらに好適にはフッ素原子または塩素原子であり、最も好適にはフッ素原子であり；X<sup>6</sup>、X<sup>7</sup>およびX<sup>8</sup>においては、フッ素原子、塩素原子または臭素原子が好適であり、最も好適には塩素原子であり；R<sup>3</sup>において

は、フッ素原子が好適であり； $R^4$ においては、塩素原子またはフッ素原子が好適であり、さらに好適にはフッ素原子であり； $R^5$ および $R^6$ においては、塩素原子またはフッ素原子が好適である。

「低級アルキル基」とは、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1 ～ 6 のアルキル基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基などが挙げられる。 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ においては、 $C_{1-4}$ 低級アルキル基が好適であり、メチル基、エチル基またはイソプロピル基がさらに好適であり、メチル基が最も好適である。 $R^2$ においては、 $C_{2-4}$ 低級アルキル基が好適であり、エチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基がさらに好適である。

「ハロ低級アルキル基」とは、1 ～ 3 個の同種または異種のハロゲン原子で置換された低級アルキル基を意味し、例えば、フルオロメチル基、クロロメチル基、ブロモメチル基、3-ブロモプロピル基、4-ブロモブチル基、5-ブロモペンチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基などが挙げられる。 $R^2$ においては、4-ブロモブチル基または5-ブロモペンチル基が好適であり； $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ においては、トリフルオロメチル基が好適であり； $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ 、 $X^6$ 、 $X^7$ および $X^8$ においては、クロロメチル基またはトリフルオロメチル基が好適である。

「ヒドロキシ低級アルキル基」とは、水酸基で置換された低級アルキル基を意味し、例えば、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、3-ヒドロキシプロピル基などが挙げられる。

「シクロアルキル基」とは、3 ～ 7 員の飽和環状炭化水素を意味し、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基およびシクロヘプチル基が挙げられる。 $R^2$ においては、シクロプロピル基またはシクロブチル基が好適であり、シクロプロピル基がさらに好適である。

「橋かけ環状炭化水素基」とは、炭素数 7 ～ 10 個を有し、5 ～ 7 員環を有す

る橋かけ状の飽和環状炭化水素を意味し、例えば、ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル基、アダマンタン-1-イル基などが挙げられる。

「シクロアルキルオキシ基」とは、(シクロアルキル)-O-で表される基を意味し、例えば、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基などが挙げられる。

「アリールシクロアルキル基」とは、アリール基で置換されたシクロアルキル基を意味し、例えば、2-フェニルシクロプロピル基、2-フェニルシクロペンチル基、3-フェニルシクロペンチル基などが挙げられる。

「ヘテロシクロアルキル基」とは、環内に-NH-、-O-または-S-を含有する4~7員の飽和複素環基を意味し、例えば、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロチエニル基、テトラヒドロピラニル基、ピロリジン-2-イル基、ピロリジン-3-イル基、ピペリジン-2-イル基、ピペリジン-3-イル基、ピペリジン-4-イル基などが挙げられる。また当該ヘテロシクロアルキル基は、必要に応じて1~2個の低級アルキル基またはアラルキル基で置換されてもよく、このような置換ヘテロシクロアルキル基としては、例えば、N-メチルピペリジン-4-イル基、N-ベンジルピペリジン-4-イル基、N-フェネチルピペリジン-4-イル基などが挙げられる。

「ヘテロシクロアルキルオキシ基」とは、(ヘテロシクロアルキル)-O-で表される基を意味し、例えば、テトラヒドロピラン-4-イルオキシ基、ピペリジン-4-イルオキシ基、N-メチルピペリジン-4-イルオキシ基、N-ベンジルピペリジン-4-イルオキシ基、N-フェネチルピペリジン-4-イルオキシ基などが挙げられる。

「ヘテロシクロアルキル低級アルキル基」とは、ヘテロシクロアルキル基で置換された低級アルキル基を意味し、例えば、N-メチルピペリジン-4-イルメチル基、N-イソプロピルピペリジン-4-イルメチル基、N-ベンジルピペリジン-4-イルメチル基、N-フェネチルピペリジン-4-イルメチル基などが挙げられる。

「アルケニル基」とは、少なくとも1個の二重結合を有する、直鎖または分岐鎖状の炭素数2~6個の不飽和炭化水素を意味し、例えば、ビニル基、アリル基

などが挙げられる。

「アリール基」とは、炭素数6～10個の芳香族炭化水素を意味し、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基が挙げられ、好適にはフェニル基である。

「アラルキル基」とは、アリール基で置換された低級アルキル基を意味し、ペンジル基、フェネチル基、1-フェニルエチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、ナフチルメチル基などが挙げられ、好適にはペンジル基、フェネチル基、1-フェニルエチル基、3-フェニルプロピル基または4-フェニルブチル基である。

「アリールアルケニル基」とは、アリール基で置換されたアルケニル基を意味し、例えば、スチリル基、シンナミル基などが挙げられる。

「アリールオキシ基」とは、(アリール)-O-で表される基を意味し、例えば、フェノキシ基、1-ナフチルオキシ基、2-ナフチルオキシ基などが挙げられ、好適にはフェノキシ基である。

「アラルキルオキシ基」とは、(アラルキル)-O-で表される基を意味し、例えば、ペンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、1-フェニルエトキシ基、3-フェニルプロポキシ基などが挙げられ、好適にはペンジルオキシ基である。

「アリールオキシ低級アルキル基」とは、アリールオキシ基で置換された低級アルキル基を意味し、例えば、フェノキシメチル基、1-フェノキシエチル基、2-フェノキシエチル基、1-メチル-1-フェノキシエチル基、3-フェノキシプロピル基、ナフチルオキシメチル基などが挙げられ、好適にはフェノキシメチル基、1-フェノキシエチル基、2-フェノキシエチル基または3-フェノキシプロピル基である。

「アラルキルオキシ低級アルキル基」とは、アラルキルオキシ基で置換された低級アルキル基を意味し、例えば、ペンジルオキシメチル基、2-ペンジルオキシエチル基、フェネチルオキシメチル基、ナフチルメチルオキシメチル基などが挙げられ、好適にはペンジルオキシメチル基である。

「低級アルキルスルファニル基」とは、(低級アルキル)-S-で表される基を意味し、例えば、メチルスルファニル基、エチルスルファニル基、プロピルスルファニル基、イソプロピルスルファニル基、ブチルスルファニル基などが挙げ

られる。

「アリールスルファニル基」とは、(アリール) - S - で表される基を意味し、例えば、フェニルスルファニル基、1-ナフチルスルファニル基、2-ナフチルスルファニル基などが挙げられ、好適にはフェニルスルファニル基である。

- 5 「アリールスルファニル低級アルキル基」とは、アリールスルファニル基で置換された低級アルキル基を意味し、例えば、フェニルスルファニルメチル基、1-フェニルスルファニルエチル基、2-フェニルスルファニルエチル基、1-メチル-1-フェニルスルファニルエチル基、3-フェニルスルファニルプロピル基、ナフチルスルファニルメチル基などが挙げられ、好適にはフェニルスルファ  
10 ニルメチル基である。

- 「低級アルコキシ基」とは、直鎖または分岐鎖状の炭素数1~6のアルコキシ基を意味し、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基などが挙げられる。R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、X<sup>6</sup>  
15 、X<sup>7</sup>およびX<sup>8</sup>においては、C<sub>1-3</sub>アルコキシ基が好適であり、メトキシ基またはエトキシ基がさらに好適であり、メトキシ基が最も好適である。X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>およびX<sup>5</sup>においては、C<sub>1-4</sub>アルコキシ基が好適であり、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基またはイソプロピル基がさらに好適である。

- 「ハロ低級アルコキシ基」とは、1~3個の同種または異種のハロゲン原子で  
20 置換された低級アルコキシ基を意味し、例えば、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基などが挙げられる。

「低級アルコキシ低級アルキル基」とは、低級アルコキシ基で置換された低級アルキル基を意味し、例えば、メトキシメチル基、2-メトキシエチル基、エトキシメチル基などが挙げられ、好適にはメトキシメチル基である。

- 25 「低級アルコキシ低級アルコキシ基」とは、低級アルコキシ基で置換された低級アルコキシ基を意味し、例えば、2-メトキシエトキシ基、2-エトキシエトキシ基、3-メトキシプロポキシ基、4-メトキシブトキシ基などが挙げられる。

「低級アシル基」とは、H-CO-もしくは(低級アルキル)-CO-で表さ



れる基を意味し、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基などが挙げられ、好適にはアセチル基である。

「低級アシルオキシ基」とは、(低級アシル) -O- で表される基を意味し、  
5 例えば、アセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基、イソブチリルオキシ基、ピバロイルオキシ基などが挙げられ、好適にはアセチルオキシ基である。

「低級アルコキシカルボニル基」とは、(低級アルコキシ) -CO- で表される基を意味し、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソ  
10 ブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基などが挙げられる。

「アラルキルオキシカルボニル基」とは、(アラルキルオキシ) -CO- で表される基を意味し、ベンジルオキシカルボニル基などが挙げられる。

「ジ低級アルキルアミノ基」とは、低級アルキル基で二置換されたアミノ基を意味し、例えば、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基などが挙げられ、好適にはジメチルアミノ基またはジエチルアミノ基である。

「ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基」とは、ジ低級アルキルアミノ基で置換された低級アルキル基を意味し、例えば、ジメチルアミノメチル基、2-ジメチルアミノエチル基、3-ジメチルアミノプロピル基、ジエチルアミノメチル基、2-ジエチルアミノエチル基などが挙げられ、好適には2-ジメチルアミノエチル基である。

「環状アミノ基」とは、環内に-NH-、-O-または-S-を含んでもよい、  
25 5~8員の環状アミンを意味し、例えば、1-ピロリジル基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、アゼパン-1-イル基などが挙げられ、好適には1-ピロリジル基、ピペリジノ基、モルホリノ基、ピペラジノ基、アゼパン-1-イル基である。また当該環状アミノ基は、必要に応じて隣接する環の炭素原子がベンゼン環またはシクロアルキル環と縮合されてもよく、こ



のような縮合環状アミノ基として、例えば、インドリン-1-イル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル基、オクタヒドロイソインドール-2-イル基などが挙げられる。また当該環状アミノ基は、環の炭素原子が1, 2-エチレンジオキシ基とスピロ環を形成してもよく、このような環状アミノ基として、例えば、1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4, 5]デク-8-イル基などが挙げられる。

「環状アミノカルボニル基」とは、(環状アミノ)-CO-で表される基を意味し、例えば、ピロリジノカルボニル基、ピペリジノカルボニル基、モルホリノカルボニル基、ピペラジノカルボニル基などが挙げられる。

10 「ヘテロアリール基」とは、1～5個の炭素原子ならびにO、NおよびS原子からなる群から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を含有する5～6員の単環式芳香族複素環、あるいは1～9個の炭素原子ならびにO、NおよびS原子からなる群から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を含有する8～10員の二環式芳香族複素環を意味し、但し、これらの環は、隣接する酸素原子および/または硫黄原子を含まない。単環式芳香族複素環としては、例えば、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、15 1, 2, 4-オキサジアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1, 2, 3-チアジアゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニルおよびピリダジニルなどが挙げられ、好適にはフリル、チエニル、イソキサゾリルまたはピリジルであり、さらに好適にはフリルである。二環式芳香族複素環としては、例えば、インドリル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、フタラジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリルなどが挙げられ、好適にはベンゾフラニルである。これらの複素環の全ての位置異性体が考えられる（例えば、2-ピリジル、3-25 ピリジル、4-ピリジルなど）。

「ヘテロアリール低級アルキル基」とは、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基を意味し、例えば、2-フリルメチル基、3-フリルメチル基、2-チエニルメチル基、3-チエニルメチル基、3-ピリジルメチル基、3-ピリジリエチル基、3-ベンゾフリルメチル基、3-ベンゾチエニルメチル基などが挙

げられる。

「 $C_{1-3}$ アルキレン基」とは、炭素数1～3の2価の直鎖飽和炭化水素鎖を意味し、当該炭化水素鎖は必要に応じて1～3個のメチル基で置換されてもよい。当該 $C_{1-3}$ アルキレン基の具体例として、例えば、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2-$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2CH(CH_3)-$ などの基が挙げられ、好適には $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ または $-CH_2CH_2CH_2-$ であり、さらに好適には $-CH_2-$ である。

一般式(I)で表される化合物において1つまたはそれ以上の不斉炭素原子が存在する場合、本発明は各々の不斉炭素原子がR配置の化合物、S配置の化合物、およびそれらの任意の組み合わせの化合物のいずれも包含する。またそれらのラセミ化合物、ラセミ混合物、単一のエナンチオマー、ジアステレオマー混合物が本発明の範囲に含まれる。本発明の前記一般式(I)で表される化合物において幾何学異性が存在する場合、本発明はcis異性体、trans異性体、およびそれらの混合物のいずれも包含する。さらに一般式(I)で表される化合物には、水和物やエタノール等の医薬品として許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。

一般式(I)で表される化合物は、塩の形態で存在することができる。このような塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの鉱酸との付加塩、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、プロピオン酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等の有機酸との付加塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩等の無機塩基との塩、トリエチルアミン、ピペリジン、モルホリン、リジン等の有機塩基との塩を挙げることができる。

本発明において「プロドラッグ」とは生体内において前記一般式(I)に変換される化合物を意味し、このようなプロドラッグはまた本発明の範囲内である。プロドラッグの様々な形態が当該分野で周知である。

例えば、前記一般式(I)で表される化合物がカルボン酸官能基を有する場合、

プロドラッグとして、当該カルボン酸基の水素原子と、以下のような基：低級アルキル基、低級アルカノイルオキシメチル、1-(低級アルカノイルオキシ)エチル、1-メチル-1-(低級アルカノイルオキシ)エチル、低級アルコキシカルボニルオキシメチル、1-(低級アルコキシカルボニルオキシ)エチル、1-メチル-1-(低級アルコキシカルボニルオキシ)エチル、N-(低級アルコキシカルボニル)アミノメチル、1-(N-(低級アルコキシカルボニル)アミノ)エチル、3-フタリジル、4-クロトノラクトニル、ガンマーブチロラクトン-4-イル、N, N-ジ低級アルキルアミノ-低級アルキル（例えばβ-ジメチルアミノエチル）、カルバモイル-低級アルキル、N, N-ジ低級アルキルカルバモイル-低級アルキル、あるいはピペリジノー、ピロリジノーまたはモルホリノ低級アルキルとの置換により形成されるエステルが挙げられる。また前記一般式（I）で表される化合物が、水酸基を有する場合、プロドラッグとして、当該水酸基の水素原子と、以下のような基：低級アシル基（例えば、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ピバロイル基など）；低級アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基など）；またはスクシノイル基との置換により形成される化合物が挙げられる。また前記一般式（I）で表される化合物が、-NHまたは-NH<sub>2</sub>のようなアミノ基を有する場合、プロドラッグとして、当該アミノ基の水素原子と、以下のような基：低級アシル基（例えば、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ピバロイル基など）；または低級アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基など）との置換により形成される化合物が挙げられる。これらのプロドラッグ化合物は、公知の方法、例えば、T.W.Green および P.G.H.Wuts, 「Protective Groups in Organic Synthesis」第3版、およびそこに記載された参考文献に従って化合物（I）から製造することができる。

本発明の一般式（I）で表される化合物のひとつの実施態様において、

$R^1$ は、好ましくは水素原子であり；

$R^2$ は、好ましくは、以下のa)～h)：

- a) 低級アルキル基、
  - b) シクロアルキル基、
  - 5 c) 非置換もしくは $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ および $X^5$ からなる群から選択される1～5個の基で置換されるアリール基、
  - d) 非置換もしくは $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ および $X^5$ からなる群から選択される1～5個の基で環が置換されるアラルキル基、
  - e) 低級アルコキシ低級アルキル基、
  - 10 f) 非置換もしくは $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ および $X^5$ からなる群から選択される1～5個の基で環が置換されるアリールオキシ低級アルキル基、
  - g) 非置換もしくは $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ および $X^5$ からなる群から選択される1～5個の基で環が置換されるアラルキルオキシ低級アルキル基、または
  - h) 非置換もしくは $X^6$ 、 $X^7$ および $X^8$ からなる群から選択される1～3個の
  - 15 基で環が置換されるヘテロアリール基であり、
- さらに好ましくは、 $R^2$ は、以下のa)～c)：
- a) シクロアルキル基；
  - b) 非置換もしくは $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ および $X^5$ からなる群から選択される1～5個の基で置換されるアリール基、または
  - 20 c) 非置換もしくは $X^6$ 、 $X^7$ および $X^8$ からなる群から選択される1～3個の基で環が置換されるヘテロアリール基であり；
- $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ および $X^5$ は、好ましくは、それぞれ独立して、以下のa)～j)：
- a) ハロゲン原子、
  - 25 b) 低級アルキル基、
  - c) 低級アルコキシ基、
  - d) ハロ低級アルコキシ基、
  - e) ヘテロシクロアルキルオキシ基、
  - f) 水酸基、

g)  $-A^1-NR^{20}R^{21}$ 、

h)  $-A^2-SR^{22}$ 、

i)  $-SO_2NR^{23}R^{24}$ 、

5 j) 非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ低級アルコキシ基およびジ低級アルキルアミノ低級アルキル基から独立して選択される 1～3 個の基で置換されるヘテロアリール基であるか、

あるいは  $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$  および  $X^5$  のうち 2 つが隣接する場合、それらが一緒になって  $-OCH_2O-$  を形成し；

10  $X^6$ 、 $X^7$  および  $X^8$  は、好ましくは、それぞれ独立して、以下の a) ～ i)：

a) ハロゲン原子、

b) 低級アルキル基、

c) ヒドロキシ低級アルキル基、

d) シクロアルキル基、

15 e) ヘテロシクロアルキル低級アルキル基、

f)  $-A^1-NR^{20}R^{21}$ 、

g)  $-SO_2NR^{23}R^{24}$ 、

h) 非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ低級アルコキシ基およびジ低級アルキルアミノ低級アルキル基から独立して選択される 1～3 個の基で環が置換されるフェニル基、または

20

i) 非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ低級アルコキシ基およびジ低級アルキルアミノ低級アルキル基から独立して選択される 1～3 個の基で環が置換されるフェノキシ基であり；

25

$R^3$  は、好ましくは水素原子であり；

$R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  は、それぞれ独立して、好ましくは以下の a) ～ e)：

a) 水素原子、

b) ハロゲン原子、



- c) 低級アルキル基、
- d) ハロ低級アルキル基、または
- e) 低級アルコキシ基である、但し、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ の少なくとも一つは、水素原子以外である。

5

本発明の好ましい実施態様では、 $R^1$ は、水素原子である。

本発明のさらに好ましい実施態様では、 $R^1$ は水素原子であり、 $R^3$ は水素原子である。

本発明のなおさらに好ましい実施態様では、

10

$R^1$ は、水素原子であり、

$R^2$ は、以下のa) ~ h) :

a) 低級アルキル基、

b) シクロアルキル基、

c) 非置換もしくは $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ および $X^5$ からなる群から選択される

15

1 ~ 5 個の基で置換されるアリール基、

d) 非置換もしくは $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ および $X^5$ からなる群から選択される

1 ~ 5 個の基で環が置換されるアラルキル基、

e) 低級アルコキシ低級アルキル基、

f) 非置換もしくは $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ および $X^5$ からなる群から選択される

20

1 ~ 5 個の基で環が置換されるアリールオキシ低級アルキル基、

g) 非置換もしくは $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ および $X^5$ からなる群から選択される

1 ~ 5 個の基で環が置換されるアラルキルオキシ低級アルキル基、または

h) 非置換もしくは $X^6$ 、 $X^7$ および $X^8$ からなる群から選択される 1 ~ 3 個の

基で環が置換されるヘテロアリール基であり、

25

$R^3$ は、水素原子である。

本発明のなおさらに好ましい実施態様では、

$R^1$ は、水素原子であり、

$R^2$ は、以下のa) ~ h) :

a) 低級アルキル基、



- b) シクロアルキル基、  
c) 非置換もしくは $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ および $X^5$ からなる群から選択される  
1～5個の基で置換されるアリール基、  
d) 非置換もしくは $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ および $X^5$ からなる群から選択される  
5 1～5個の基で環が置換されるアラルキル基、  
e) 低級アルコキシ低級アルキル基、  
f) 非置換もしくは $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ および $X^5$ からなる群から選択される  
1～5個の基で環が置換されるアリールオキシ低級アルキル基、  
g) 非置換もしくは $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ および $X^5$ からなる群から選択される  
10 1～5個の基で環が置換されるアラルキルオキシ低級アルキル基、または  
h) 非置換もしくは $X^6$ 、 $X^7$ および $X^8$ からなる群から選択される1～3個の  
基で環が置換されるヘテロアリール基であり、  
 $R^3$ は、水素原子であり、  
 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ は、それぞれ独立して、以下のa)～e)：  
15 a) 水素原子、  
b) ハロゲン原子、  
c) 低級アルキル基、  
d) ハロ低級アルキル基、または  
e) 低級アルコキシ基である、但し、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ の少なくとも一つは、  
20 水素原子以外である。  
本発明のなおさらに好ましい実施態様では、  
 $R^1$ は、水素原子であり、  
 $R^2$ は、以下のa)～c)：  
a) シクロアルキル基；  
25 b) 非置換もしくは $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ および $X^5$ からなる群から選択される  
1～5個の基で置換されるアリール基、または  
c) 非置換もしくは $X^6$ 、 $X^7$ および $X^8$ からなる群から選択される1～3個の  
基で環が置換されるヘテロアリール基であり、  
 $R^3$ は、水素原子であり、

$R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ は、それぞれ独立して、以下のa)～e)：

a) 水素原子、

b) ハロゲン原子、

c) 低級アルキル基、

5 d) ハロ低級アルキル基、または

e) 低級アルコキシ基である、但し、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ の少なくとも一つは、水素原子以外である。

本発明のなおさらに好ましい実施態様では、

$R^1$ は、水素原子であり、

10  $R^2$ は、以下のa)～c)：

a) シクロアルキル基；

b) 非置換もしくは $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ および $X^5$ からなる群から選択される1～5個の基で置換されるアリール基、または

15 c) 非置換もしくは $X^6$ 、 $X^7$ および $X^8$ からなる群から選択される1～3個の基で環が置換されるヘテロアリール基であり、

$R^3$ は、水素原子であり、

$R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ は、それぞれ独立して、以下のa)～e)：

a) 水素原子、

b) ハロゲン原子、

20 c) 低級アルキル基、

d) ハロ低級アルキル基、または

e) 低級アルコキシ基であり、但し、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ の少なくとも一つは、水素原子以外であり、

$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ および $X^5$ は、それぞれ独立して、以下のa)～j)：

25 a) ハロゲン原子、

b) 低級アルキル基、

c) 低級アルコキシ基、

d) ハロ低級アルコキシ基、

e) ヘテロシクロアルキルオキシ基、

f) 水酸基、

g)  $-A^1-NR^{20}R^{21}$ 、

h)  $-A^2-SR^{22}$ 、

i)  $-SO_2NR^{23}R^{24}$ 、

- 5 j) 非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ低級アルコキシ基およびジ低級アルキルアミノ低級アルキル基から独立して選択される 1～3 個の基で置換されるヘテロアリアル基であるか、

あるいは  $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$  および  $X^5$  のうち 2 つが隣接する場合、それらが  
10 一緒になって  $-OCH_2O-$  を形成し；

$X^6$ 、 $X^7$  および  $X^8$  は、それぞれ独立して、以下の a) ～ i)：

a) ハロゲン原子、

b) 低級アルキル基、

c) ヒドロキシ低級アルキル基、

15 d) シクロアルキル基、

e) ヘテロシクロアルキル低級アルキル基、

f)  $-A^1-NR^{20}R^{21}$ 、

g)  $-SO_2NR^{23}R^{24}$ 、

- h) 非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ低級アルコキシ基およびジ低級アルキルアミノ低級アルキル基から独立して選択される 1～3 個の基で環が置換されるフェニル基、または  
20

- i) 非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ低級アルコキシ基およびジ低級アルキルアミノ低級アルキル基から独立して選択される 1～3 個の基で環が置換されるフェノキシ基である。  
25

本発明の好ましい実施態様の具体例は、以下からなる群から選択される化合物またはその薬理学的に許容される塩である：

3-シクロプロパンカルボニルアミノ-5-フルオロベンゾフラン-2-カル

ボキサミド；

5-クロロ-3-シクロプロパンカルボニルアミノベンゾフラン-2-カルボキサミド；

3-(3-フルオロベンゾイルアミノ)-6-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド；

3-(4-フルオロベンゾイルアミノ)-6-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド；

5-フルオロ-3-(3-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾフラン-2-カルボキサミド；

10 3-(ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-カルボニル)アミノ-6-フルオロベンゾフラン-2-カルボキサミド；

5-クロロ-3-(フラン-2-カルボニル)アミノベンゾフラン-2-カルボキサミド；

15 5,7-ジフルオロ-3-(フラン-2-カルボニル)アミノベンゾフラン-2-カルボキサミド；

5,7-ジフルオロ-3-(5-メチルフラン-2-カルボニル)アミノベンゾフラン-2-カルボキサミド；

3-(5-エチルフラン-2-カルボニル)アミノ-5-フルオロベンゾフラン-2-カルボキサミド；

20 3-(5-エチルフラン-2-カルボニル)アミノ-5,7-ジフルオロベンゾフラン-2-カルボキサミド；

6-メトキシ-3-(5-フェニルフラン-2-カルボニル)アミノベンゾフラン-2-カルボキサミド；

25 6-フルオロ-3-(6-フェノキシピリジン-3-カルボニル)アミノベンゾフラン-2-カルボキサミド；

6-メトキシ-3-(2-メトキシアセチルアミノ)ベンゾフラン-2-カルボキサミド；

3-[2-(4-クロロフェノキシ)アセチルアミノ]-5-フルオロベンゾフラン-2-カルボキサミド；

3 - (2 - ベンジルオキシアセチルアミノ) - 5 - フルオロベンゾフラン - 2 - カルボキサミド ;

6 - クロロ - 3 - シクロプロパンカルボニルアミノベンゾフラン - 2 - カルボキサミド ;

5     3 - シクロプロパンカルボニルアミノ - 5, 7 - ジフルオロベンゾフラン - 2 - カルボキサミド ;

7 - クロロ - 3 - シクロプロパンカルボニルアミノ - 5 - フルオロベンゾフラン - 2 - カルボキサミド ;

10     3 - シクロプロパンカルボニルアミノ - 5 - フルオロ - 7 - メトキシベンゾフラン - 2 - カルボキサミド ;

3 - シクロブタンカルボニルアミノ - 5, 7 - ジフルオロベンゾフラン - 2 - カルボキサミド ;

5 - フルオロ - 7 - メトキシ - 3 - (4 - メトキシベンゾイルアミノ) ベンゾフラン - 2 - カルボキサミド ;

15     5, 7 - ジフルオロ - 3 - フェニルアセチルアミノベンゾフラン - 2 - カルボキサミド ;

5, 7 - ジフルオロ - 3 - [3 - (4 - メチルピペラジーン - 1 - カルボニル) ベンゾイルアミノ] ベンゾフラン - 2 - カルボキサミド ;

20     6 - メトキシ - 3 - [3 - (4 - フェニルピペラジーン - 1 - イルメチル) ベンゾイルアミノ] ベンゾフラン - 2 - カルボキサミド ;

6 - メトキシ - 3 - [4 - (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イルスルファニルメチル) ベンゾイルアミノ] ベンゾフラン - 2 - カルボキサミド ;

3 - [5 - (4 - ベンジルピペラジーン - 1 - イルメチル) フラン - 2 - カルボニル] アミノ - 5, 7 - ジフルオロベンゾフラン - 2 - カルボキサミド ;

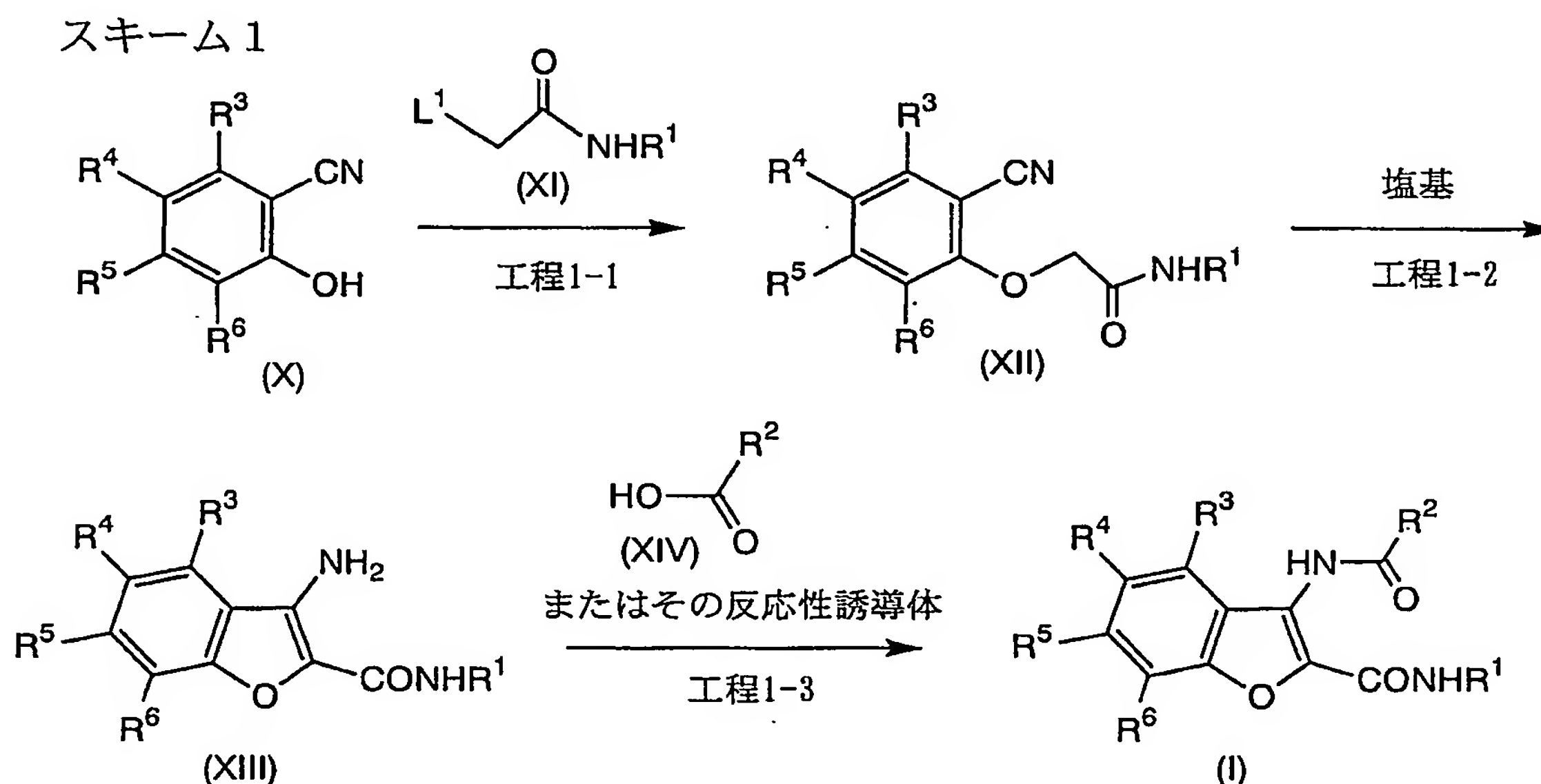
25     3 - [5 - (4 - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジーン - 1 - イルメチル) フラン - 2 - カルボニル] アミノ - 5, 7 - ジフルオロベンゾフラン - 2 - カルボキサミド ;

4 - [5 - (2 - カルバモイル - 5, 7 - ジフルオロベンゾフラン - 3 - イルカルバモイル) フラン - 2 - イルメチル] ピペラジーン - 1 - カルボン酸 tert - ブ

チル；および

5-フルオロ-3-[5-(1-ヒドロキシエチル)フラン-2-カルボニル]アミノベンゾフラン-2-カルボキサミド。

- 5 一般式 (I) で表される化合物は、スキーム 1～4 に示す方法に従って製造することができる。



- (式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ は上記と同義であり、 $L^1$ は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基などの脱離基を表す。)
- 10

#### 工程 1-1

- 2-ヒドロキシベンゾニトリル誘導体 (X) を、不活性溶媒中、塩基の存在下に化合物 (XI) と縮合させることにより、化合物 (XII) が得られる。この縮合反応に用いられる溶媒としては、例えば、エタノール、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、1-メチル-2-ピロリドンおよびそれらの混合溶媒等が挙げられる。塩基としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミンなどが挙げられる。その反応温度は通常、0℃～室温であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度等により異なるが、
- 15



通常、1時間～24時間である。

#### 工程1-2

続いて化合物(XII)を不活性溶媒中、塩基の存在下に閉環させることにより、化合物(XIII)が得られる。当該反応に用いられる溶媒としては、例えば、エタノール、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、1-メチル-2-ピロリドンおよびそれらの混合溶媒等が挙げられる。塩基としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミンなどが挙げられる。その反応温度は通常、室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度等により異なるが、通常、1時間～24時間である。

また、化合物(XIII)は、工程1-1で得られる化合物(XII)を単離することなく、工程1-2を行うことによって製造することが出来る。

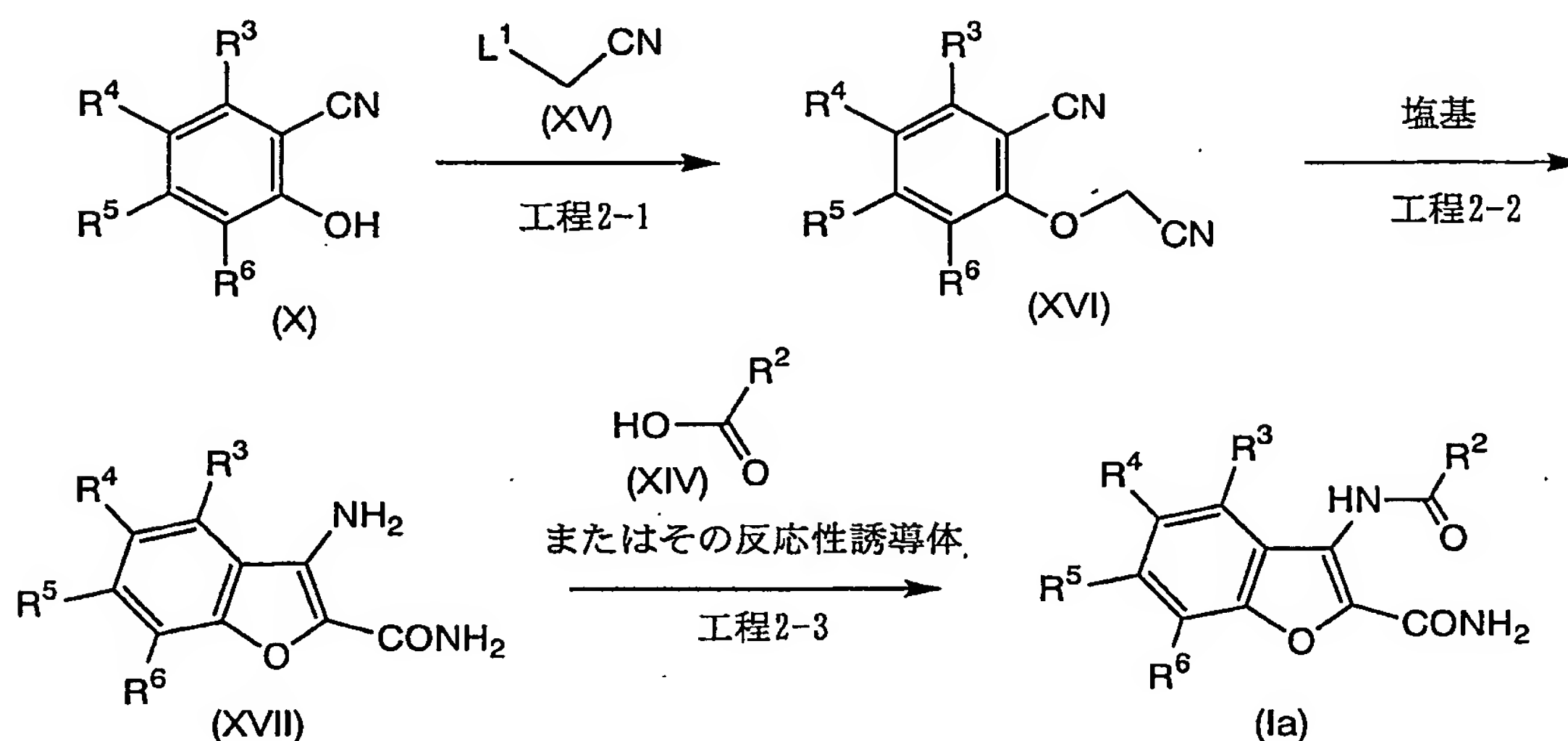
#### 工程1-3

次いで化合物(XIII)を、不活性溶媒中、縮合剤(例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、シアノリン酸エチル、アジ化ジフェニルホスホリルなど)の存在下にカルボン酸(XIV)と縮合させることにより、化合物(I)が得られる。

また、化合物(I)は、カルボン酸(XIV)を常法に従ってその反応性誘導体(例えば、酸ハライド、酸無水物、混合酸無水物、4-ニトロフェニルエステル、2,5-ジオキサピロリジンエステルなど)に変換後、塩基の存在下または非存在下に化合物(XIII)と縮合させることによって得ることができる。この縮合反応に用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、およびそれらの混合溶媒等が挙げられる。塩基としては、例えば、炭酸カリウム、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン、N,N-ジメチルアニリン等などが挙げられる。その反応温度は通常-20℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度等により異なるが、通常、15分～24時間である。

一般式 (I) で表される化合物のうち、 $R^1$  が水素原子である化合物 (Ia) は、スキーム 2 に示す方法に従っても製造することができる。

スキーム 2



(式中、 $R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$  および  $L^1$  は上記と同義である。)

#### 5 工程 2-1

2-ヒドロキシベンゾニトリル誘導体 (X) を、不活性溶媒中、塩基の存在下に化合物 (XV) と縮合させることにより、化合物 (XVI) が得られる。この縮合反応に用いられる溶媒としては、例えば、エタノール、アセトニトリル、1-メチル-2-ピロリドン、N, N-ジメチルホルムアミドなどが挙げられる。塩基としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミンなどが挙げられる。その反応温度は通常、 $0^{\circ}C \sim 80^{\circ}C$  であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度等により異なるが、通常、1時間～24時間である。

#### 工程 2-2

15 続いて化合物 (XVI) を不活性溶媒中、塩基の存在下に閉環させることにより、化合物 (XVII) が得られる。当該反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール類、およびこれらアルコール類と水との混合溶媒が挙げられる。塩基としては、例えば、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムなどが挙げられる。その反応温度は通常、室温～還流温度

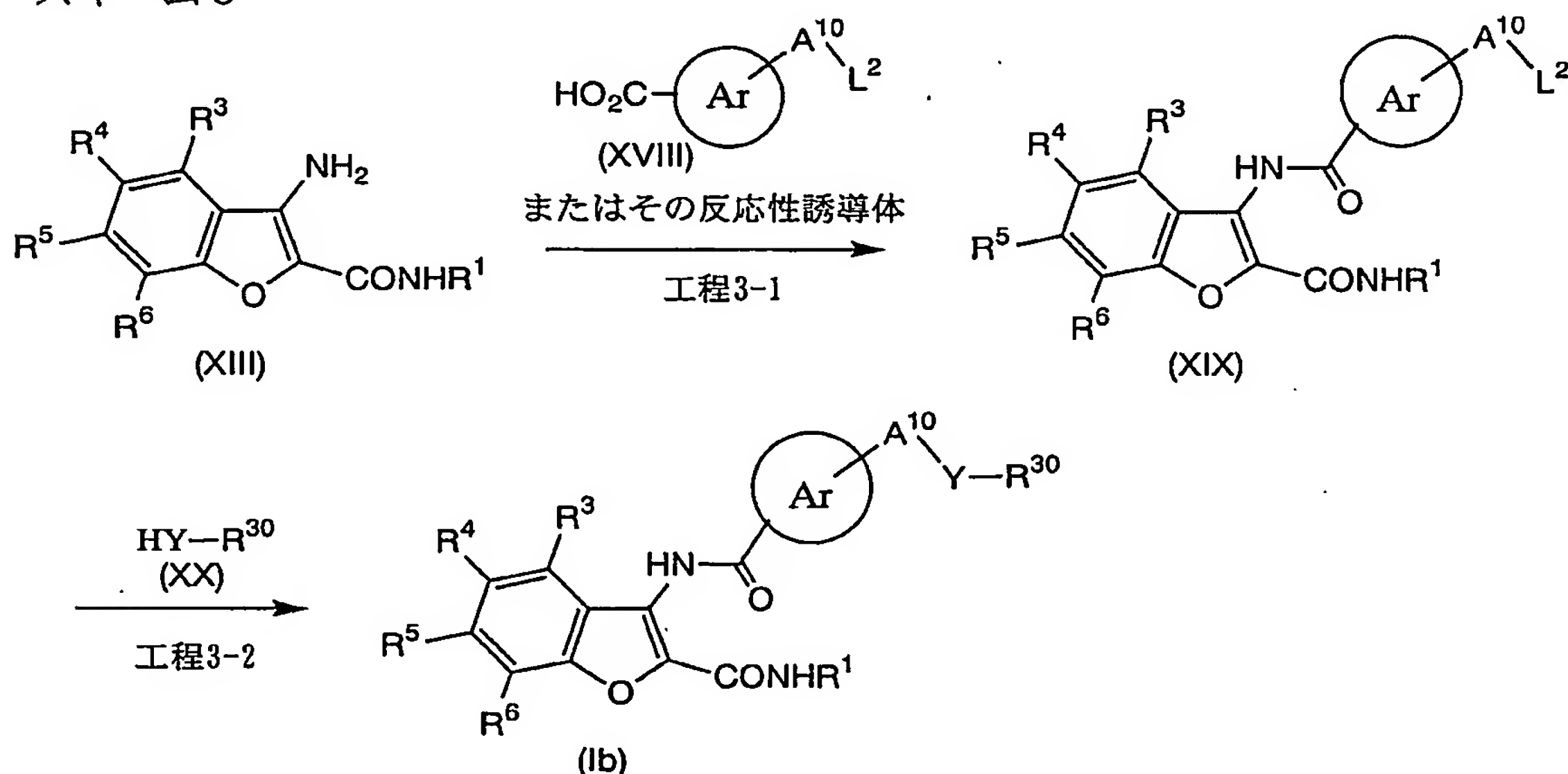
であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度等により異なるが、通常、1時間～24時間である。

### 工程2-3

次いで化合物(XVII)とカルボン酸(XIV)とを、工程1-3と同様にして、  
5 縮合させることにより、化合物(Ia)が得られる。

一般式(I)で表される化合物のうち、一般式(Ib)で表される化合物は、  
スキーム3に示す方法に従って製造することができる。

### スキーム3



- 10 (式中、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ は上記と同義であり、 $A^{10}$ は $C_{1-3}$ アルキレン基を表し、 $Ar$ はアリール基またはヘテロアリール基を表し、 $L^2$ は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基などの脱離基を表し、 $Y$ は $-N(R^{20})-$ または $-S-$ であり、 $Y$ が $-N(R^{20})-$ である場合、 $R^{30}$ は $R^{21}$ と同義であり、 $Y$ が $-S-$ である  
15 場合、 $R^{30}$ は $R^{22}$ と同義である。)

### 工程3-1

化合物(XIII)と化合物(XVIII)とを、工程1-3と同様にして縮合させることにより、化合物(XIX)が得られる。

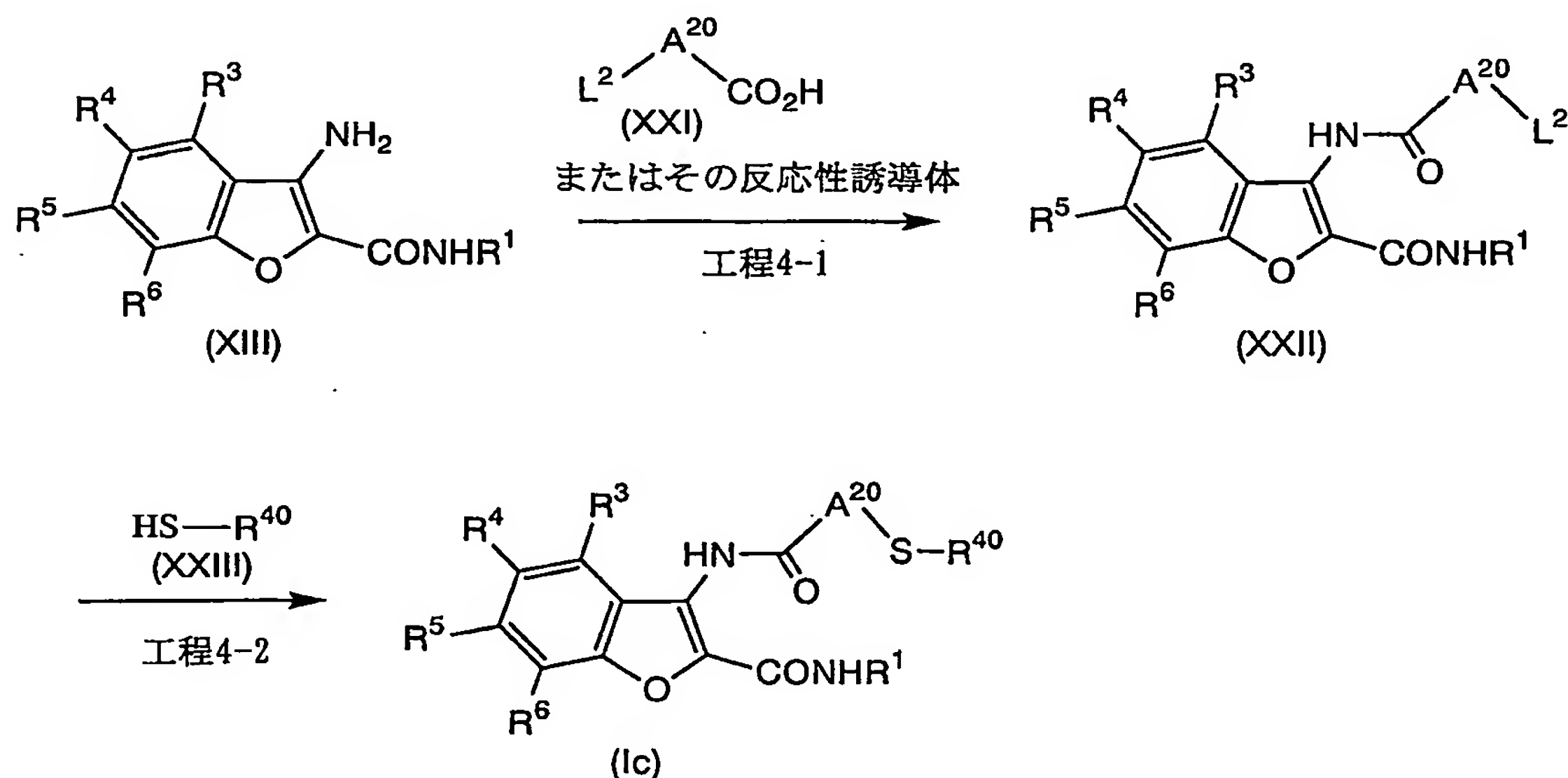
### 工程3-2

続いて、化合物 (XIX) を、不活性溶媒中、塩基の存在下または非存在下に化合物 (XX) と反応させることにより、化合物 (Ib) が得られる。この反応に用いられる溶媒としては、例えば、エタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、1-メチル-2-ピロリドンおよびそれらの混合溶媒等が挙げられる。塩基としては、例えば、炭酸カリウム、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン、N, N-ジメチルアニリン等などが挙げられる。その反応温度は通常  $-20^{\circ}\text{C}$  ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度等により異なるが、通常、15分~24時間である。

10

一般式 (I) で表される化合物のうち、一般式 (Ic) で表される化合物は、スキーム4に示す方法に従って製造することができる。

スキーム4



(式中、 $R^1, R^3, R^4, R^5, R^6$  および  $L^2$  は上記と同義であり、 $A^{20}$  は  $C_{1-6}$  アルキレン基を表し、 $R^{40}$  は非置換もしくは  $X^1, X^2, X^3, X^4$  および  $X^5$  からなる群から選択される1~5個の基で置換されるアリール基を表し、 $X^1, X^2, X^3, X^4$  および  $X^5$  は上記と同義である。)

工程4-1

化合物 (XIII) と化合物 (XXI) とを、工程1-3と同様にして縮合させるこ

15

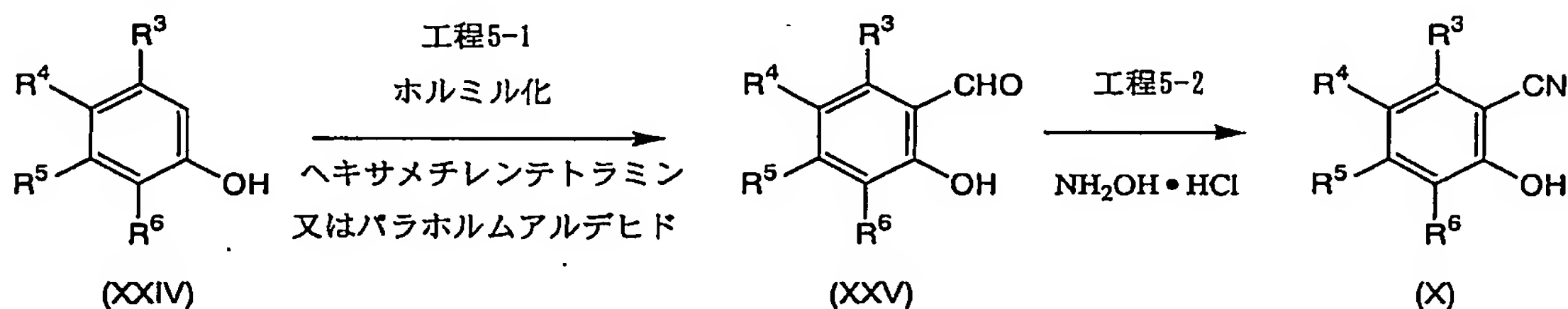
とにより、化合物 (XXII) が得られる。

#### 工程 4 - 2

続いて、化合物 (XXII) を、不活性溶媒中、塩基の存在下に化合物 (XXIII) と反応させることにより、化合物 (Ic) が得られる。この反応に用いられる溶媒としては、例えば、エタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、1-メチル-2-ピロリドンおよびそれらの混合溶媒等が挙げられる。塩基としては、例えば、炭酸カリウム、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン、N, N-ジメチルアニリン等などが挙げられる。その反応温度は通常 -20℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度等により異なるが、通常、15分～24時間である。

スキーム 1 において用いられる出発原料のうち、化合物 (X) は以下のスキーム 5 または 6 に示す方法に従って製造することができる。

#### スキーム 5



(式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は上記と同義である。)

#### 工程 5 - 1

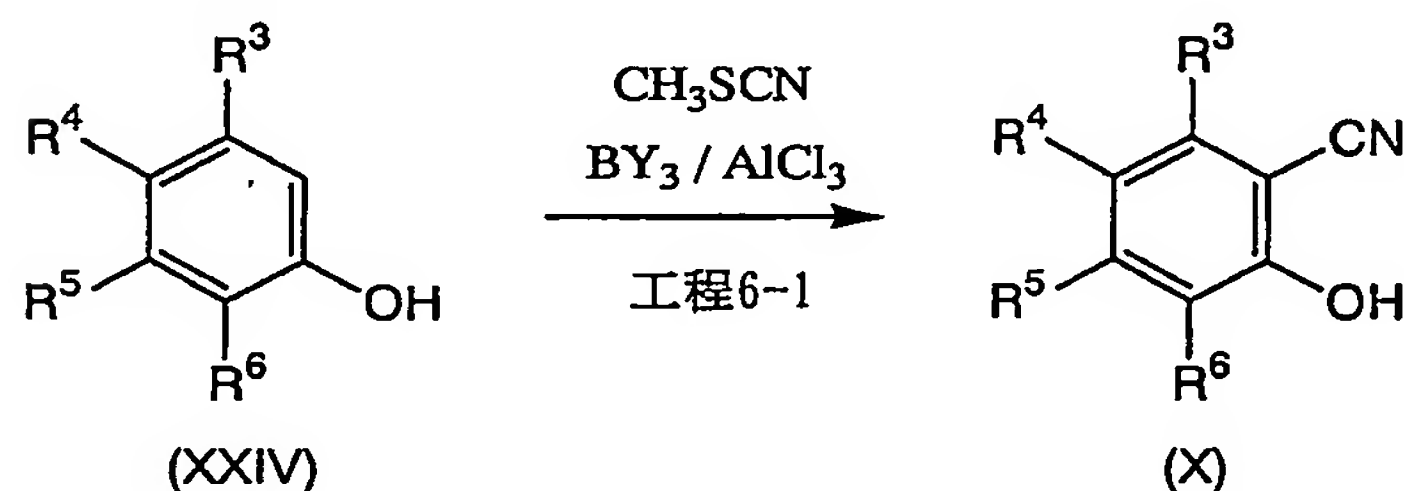
フェノール誘導体 (XXIV) とヘキサメチレンテトラミンとを、トリフルオロ酢酸溶媒中で縮合させることにより、イミン化合物が得られる。続いて、このイミン化合物を酸加水分解することにより、化合物 (XXV) が得られる。この縮合反応の温度は、通常、室温から還流温度であり、反応時間は使用する原料物質、反応温度によっても異なるが、通常、1～144時間である。加水分解に用いられる酸としては、例えば、硫酸水溶液などが挙げられる。加水分解反応の温度は、室温から還流温度であり、反応時間は15分から12時間である。

また、化合物 (XXV) は、フェノール誘導体 (XXIV) とパラホルムアルデヒドとを、不活性溶媒（例えば、アセトニトリルなど）中、塩化マグネシウムおよび塩基の存在下に縮合させることによって得られる。本反応に用いられる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミンなどが挙げられる。この縮合反応の温度は、通常、室温から還流温度であり、反応時間は使用する原料物質、反応温度によっても異なるが、通常、0.5～48時間である。

#### 工程 5-2

続いて、化合物 (XXV) とヒドロキシアミン塩酸塩とを、適切な溶媒（例えば、1-メチル-2-ピロリドン、ギ酸など）中で反応させることにより、化合物 (X) が得られる。その反応温度は、通常、室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質、溶媒、反応温度によっても異なるが、通常、1～144時間である。

#### スキーム 6



（式中、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ は上記と同義であり、Yは塩素原子または臭素原子を表す。）

#### 工程 6-1

また化合物 (X) は、フェノール誘導体 (XXIV) を、不活性溶媒中、ルイス酸の存在下にメチルチオシアン酸と反応させることによって得られる。当該反応に用いられる溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタンなどが挙げられる。ルイス酸としては、三ハロホウ素（例えば、三塩化ホウ素または三臭化ホウ素）／塩化アルミニウムなどが挙げられる。その反応温度は、通常、0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質、溶媒、反応温度によっても異なるが、通常、1～24時間である。



上記に示したスキームは、一般式（I）で表される化合物またはその製造中間体を製造するための方法のいくつかの例示であり、当業者には容易に理解され得るようにこれらのスキームの様々な改変が可能である。

- 5 一般式（I）で表される化合物、および当該化合物を製造するために使用される中間体は、必要に応じて、当該分野の当業者には周知の単離・精製手段である溶媒抽出、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー、分取高速液体クロマトグラフィーなどの操作を行うことにより、単離・精製することができる。

- 10 このようにして製造される一般式（I）で表される化合物は、優れたアデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有するのでアデノシンA<sub>2A</sub>受容体関連疾患、例えば、運動機能障害（例えば、パーキンソン病、ハンチントン病、ウィルソン病など）、うつ病、不安症、認知機能障害（例えば、アルツハイマー病など）、脳虚血性障害（脳卒中、脳血管攣縮後の脳障害など）、レストレスレッグス症候群などの治療または予防薬として有用である。

- 15 また、一般式（I）で表される化合物は、必要に応じて、アデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗剤以外のパーキンソン病治療薬、抗うつ剤、認知機能障害治療薬または脳虚血性障害治療薬と組み合わせて使用することができる。このような一般式（I）で表される化合物と組み合わせて使用できるパーキンソン病治療薬として、  
20 例えば、レボドパ、レボドパ／カルビドパ合剤、レボドパ／ベンセラジド合剤、ドロキシドパ、メレボドパ、スレオドプス；ドパミンD<sub>2</sub>受容体アゴニスト（例えば、カベルゴリン、メシル酸プロモクリプチン、テルグリド、塩酸タリペキソール、塩酸ロピニロール、メシル酸ペルゴリド、塩酸プラミペキソール、ロチゴチンなど）；抗コリン剤（例えば、プロフェナミン、塩酸トリヘキシフェニジル、塩酸マザチコール、ピペリデン、塩酸ピロヘプチン、塩酸メチキセンなど）；  
25 COMT（catechol O-methyl transferase）阻害剤（例えば、トルカポン、エンタカポンなど）；NMDA拮抗剤（例えば、ブジピン、など）；モノアミンオキシダーゼB阻害剤（例えば、塩酸セレギリン、メシル酸ラサギリンなど）；ゾニサミド；塩酸アマンタジンなどが挙げられる。一般式（I）で表される化合物と組み合わせて使用できる抗うつ剤として、例えば、選択的セロトニン再取り込

- み阻害剤（例えば、塩酸フルオキセチン、塩酸セルトラリン、塩酸パロキセチン、臭化水素酸シタロプラム、マレイン酸フルボキサミンなど）；選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（例えば、塩酸デシプラミン、塩酸アミトリプチリン、塩酸ノルトリプチリン、レボキセチンなど）；セロトニン／ノルアドレナリン
- 5 混合型再取り込み阻害剤（例えば、塩酸ベンラファキシン、塩酸ブプロプリオン、塩酸ネファゾドン、塩酸ミルナシプランなど）などが挙げられる。一般式（I）で表される化合物と組み合わせて使用できる認知機能障害治療薬として、例えば、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤（例えば、タクリン、塩酸ドネペジル、酒石酸リバスチグミン、メトリフォネート、臭化水素酸ガランタミンなど）；塩
- 10 酸メマンチン；アリピプラゾール；S-8510；AC-3933などが挙げられる。一般式（I）で表される化合物と組み合わせて使用できる脳虚血性障害治療薬として、例えば、血栓溶解剤（例えば、t-PA（tissue plasminogen activator）、ウロキナーゼなど）；トロンビン阻害剤（例えば、アルガトロバンなど）；TXA<sub>2</sub>合成酵素阻害剤（例えば、オザグレルナトリウムなど）；ラ
- 15 ジカル消去剤（例えば、エブセレン、エダラボン、ニカラベンなど）；5-HT<sub>1A</sub>アゴニスト（例えば、SUN-N4057、BAYx3702など）；NMDA拮抗剤（例えば、塩酸アプチガネルなど）；AMPA拮抗剤（例えば、S-1746など）；Rho kinase阻害剤（例えば、ファスジルなど）；src阻害剤などが挙げられる。
- 20 一般式（I）で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物は、用法に応じ種々の剤型のものが使用される。このような剤型としては例えば、散剤、顆粒剤、細粒剤、ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤、注射剤、液剤、軟膏剤、坐剤、貼付剤などを挙げることができ、経口または非経口的に投与される。
- 25 これらの医薬組成物は、その剤型に応じ製剤学的に公知の手法により、適切な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、希釈剤、緩衝剤、等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤などの医薬品添加物と適宜混合または希釈・溶解することにより製剤化することができる。

一般式（I）で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩の投与量は

患者の年齢、性別、体重、疾患および治療の程度等により適宜決定されるが、経口投与の場合成人1日当たり約1mg～約5000mgの範囲で、非経口投与の場合は、成人1日当たり約0.1mg～約500mgの範囲で、一回または数回に分けて適宜投与することができる。

- 5 一般式(I)で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩と、アデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗剤以外のパーキンソン病治療薬、抗うつ剤および認知機能障害治療薬から選択される少なくとも1種とを組み合わせる医薬は、これらの有効成分と一緒に含有する製剤、またはこれらの有効成分の各々を別々に製剤化した製剤として投与することができる。別々に製剤化した場合、それらの製剤を別々にまたは同時に投与することができる。また、別々に製剤化した場合、それらの製剤を使用時に希釈剤などを用いて混合し、同時に投与することができる。

- 15 一般式(I)で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩と、アデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗剤以外のパーキンソン病治療薬、抗うつ剤および認知機能障害治療薬から選択される少なくとも1種とを組み合わせる医薬において、薬剤の投与量は、患者の年齢、性別、および体重、症状、投与時間、剤形、投与方法、薬剤の組み合わせなどにより、適宜選択することができる。

- 20 本発明の一般式(I)で表される化合物は、アデノシンA<sub>2A</sub>受容体に対して強力な阻害作用を有する。さらに本発明の好ましい化合物は、アデノシンA<sub>2A</sub>受容体に対して選択的な阻害作用を有する。従って、本発明の化合物は、アデノシンA<sub>2A</sub>受容体関連疾患、例えば、運動機能障害、うつ病、不安症、認知機能障害、脳虚血性障害、レストレスレッグス症候群などの治療または予防剤として有用であり、特にパーキンソン病の治療または予防剤として好適である。

〔発明を実施するための最良の形態〕

- 25 本発明の内容を以下の参考例、実施例および試験例でさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの内容に限定されるものではない。

#### 参考例1-1

3-ブromo-5-フルオロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド

2-ブロモ-4-フルオロフェノール(2g)のトリフルオロ酢酸(10mL)溶液に、ヘキサメチレンテトラミン(2.94g)を室温にて加え、更に20時間加熱還流した。反応混合物に50%硫酸を加え、室温にて更に4時間攪拌した。酢酸エチルを加えて抽出を行い、水、1mol/L塩酸、飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。有機溶媒を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物(1.93g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.25-7.30 (1H, m), 7.56-7.61 (1H, m), 9.83 (1H, s), 11.35 (1H, s)

- 10 2-ブロモ-4-フルオロフェノールの代わりに2, 4-ジフルオロフェノールおよび4-フルオロ-2-メトキシフェノールを用い、参考例1-1と同様の方法により、参考例1-2および1-3を合成した。

#### 参考例1-2

3, 5-ジフルオロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド

- 15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.08-7.20 (2H, m), 9.88 (1H, d,  $J=1.9\text{Hz}$ ), 10.72 (1H, s)

#### 参考例1-3

5-フルオロ-2-ヒドロキシ-3-メトキシベンズアルデヒド

- 20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3.92 (3H, s), 6.85-6.90 (2H, m), 9.87 (1H, s), 10.80 (1H, brs)

#### 参考例2-1

2-フルオロ-6-ヒドロキシベンゾニトリル

- 25 2-フルオロ-6-ヒドロキシベンズアルデヒド(1g)の1-メチル-2-ピロリドン(10mL)溶液中、ヒドロキシアミン塩酸塩(0.60g)を加えた後、120℃にて2日間加熱攪拌した。酢酸エチルにて抽出を行い、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物(0.35g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 6.30-6.86 (3H, m), 7.36-7.50 (1H, m)

2-フルオロ-6-ヒドロキシベンズアルデヒドの代わりに対応する2-ヒドロキシベンズアルデヒドを用い、参考例2-1と同様の方法により、参考例2-2~2-20を合成した。

5 参考例2-2

5-フルオロ-2-ヒドロキシベンゾニトリル

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 6.95-7.05 (1H, m), 7.30-7.45 (1H, m), 7.50-7.65 (1H, m), 11.05 (1H, s)

参考例2-3

10 4-フルオロ-2-ヒドロキシベンゾニトリル

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 6.20-6.35 (1H, m), 6.65-6.80 (2H, m), 7.45-7.60 (1H, m)

参考例2-4

3, 5-ジフルオロ-2-ヒドロキシベンゾニトリル

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 7.46-7.74 (2H, m), 11.42 (1H, brs)

参考例2-5

3-ブロモ-5-フルオロ-2-ヒドロキシベンゾニトリル

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 7.69-7.76 (1H, m), 7.89-7.96 (1H, m), 11.01 (1H, brs)

20 参考例2-6

2-ヒドロキシ-5-メチルベンゾニトリル

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.29 (3H, s), 6.89 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.24-7.32 (2H, m)

参考例2-7

25 2-ヒドロキシ-3-メチルベンゾニトリル

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.28 (3H, s), 5.87 (1H, brs), 6.86-6.94 (1H, m), 7.30-7.40 (2H, m)

参考例2-8

1-ヒドロキシナフタレン-2-カルボニトリル



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 7.35-7.85 (5H, m), 8.21-8.38 (1H, m)

参考例 2-9

2-ヒドロキシ-5-メトキシベンゾニトリル

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 3.78 (3H, s), 5.77 (1H, brs), 6.88-6.98 (2H, m),  
5 7.02-7.08 (1H, m)

参考例 2-10

2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾニトリル

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 3.94 (3H, s), 6.27 (1H, brs), 6.86-7.16 (3H, m)

参考例 2-11

10 4-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシベンゾニトリル

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 5.08 (2H, s), 6.54-6.64 (2H, m), 7.30-7.48 (6H, m)

参考例 2-12

2-ヒドロキシ-3-メトキシベンゾニトリル

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 3.83 (3H, s), 6.46-6.58 (2H, m), 7.40 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ )

参考例 2-13

3-エトキシ-2-ヒドロキシベンゾニトリル

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.48 (3H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 4.15 (2H, q,  $J=6.9\text{Hz}$ ),  
20 6.27 (1H, s), 6.80-7.15 (3H, m)

参考例 2-14

4-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシベンゾニトリル

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.06-1.13 (6H, m), 3.28-3.37 (4H, m), 6.13-  
25 6.26 (2H, m), 7.25 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 10.35 (1H, s)

参考例 2-15

4, 5-ジフルオロ-2-ヒドロキシベンゾニトリル

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 6.90-7.00 (1H, m), 7.85-7.95 (1H, m), 11.57 (1H, brs)

参考例 2-16

## 3-クロロ-5-フルオロ-2-ヒドロキシベンゾニトリル

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.18-7.25 (1H, m), 7.34-7.39 (1H, m)

## 参考例 2-17

## 5-フルオロ-2-ヒドロキシ-3-メトキシベンゾニトリル

5 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 3.94 (3H, s), 6.04 (1H, s), 6.75-6.85 (2H, m)

## 参考例 2-18

## 4-エチル-2-ヒドロキシベンゾニトリル

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.25 (3H, t, J=7.6Hz), 2.67 (2H, q, J=7.6Hz), 6.78-6.92 (2H, m), 7.40-7.50 (1H, m)

## 10 参考例 2-19

## 2-ヒドロキシ-4-イソプロピルベンゾニトリル

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.24 (6H, d, J=6.9Hz), 2.75-3.00 (1H, m), 6.35 (1H, brs), 6.80-6.95 (2H, m), 7.30-7.50 (1H, m)

## 参考例 2-20

## 15 4-エトキシ-2-ヒドロキシベンゾニトリル

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.42 (3H, t, J=6.9Hz), 4.04 (2H, q, J=6.9Hz), 6.40-6.60 (2H, m), 7.30-7.45 (1H, m)

## 参考例 3-1

## 20 4-クロロ-2-ヒドロキシベンゾニトリル

25 氷冷下、3-クロロフェノール(2.86mL)をジクロロエタン(48mL)溶液中、塩化アルミニウム(4.00g)、三臭化ホウ素(3.39mL)を加えた後、更にメチルチオシアン酸(2.46mL)を加えて、塩化アルミニウムが溶解するまで室温にて攪拌した。更に120℃にて20時間加熱攪拌した。放冷した後、反応混合物に4mol/L水酸化ナトリウム水溶液(99mL)を加え、約80℃にて30分間攪拌した。得られた溶液をジクロロメタンにて洗浄し、得られた水層に6mol/L塩酸(75mL)を加えて酸性とし、ジエチルエーテルにて抽出した。得られた有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。有機溶媒を減圧下濃縮し、得られた残渣をヘキサンにて懸濁、濾取することにより表題化合物(2.5g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 6.99 (1H, dd,  $J=1.8, 8.5\text{Hz}$ ), 7.03 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 7.44 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ )

### 参考例 3-2

#### 5 3-ヒドロキシビフェニル-4-カルボニトリル

3-クロロフェノールの代わりに3-ヒドロキシビフェニルを用い、参考例3-1と同様の方法により、参考例3-2を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 6.10 (1H, brs), 7.18-7.28 (2H, m), 7.39-7.50 (3H, m), 7.54-7.60 (3H, m)

10

### 参考例 4-1

#### 3-アミノ-4-フルオロベンゾフラン-2-カルボキサミド

2-フルオロ-6-ヒドロキシベンゾニトリル (0.35g) をエタノール (20mL) に溶かし、炭酸カリウム (0.54g) を加えた後、室温にてプロモアセトアミド (0.43g) を加え、2時間加熱還流した。更に水酸化カリウム (0.29g) を加え、12時間加熱還流した。反応混合物に水を加え、有機溶媒を減圧濃縮した。析出物を濾取し、表題化合物 (0.25g) を得た。

15

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 5.24 (2H, brs), 5.81 (2H, brs), 6.80-6.96 (1H, m), 7.10-7.42 (2H, m)

20

2-フルオロ-6-ヒドロキシベンゾニトリルの代わりに対応する2-ヒドロキシベンゾニトリルを用い、参考例4-1と同様の方法により、参考例4-2～4-27を合成した。これらを表1に示した。

〔表 1〕

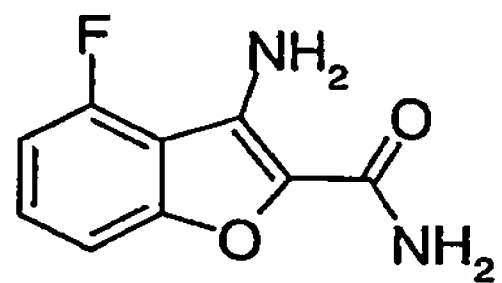
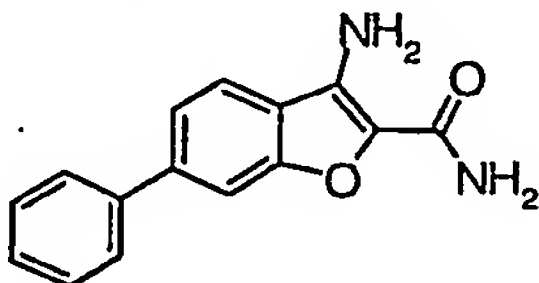
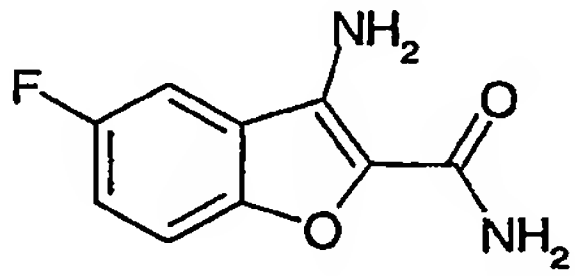
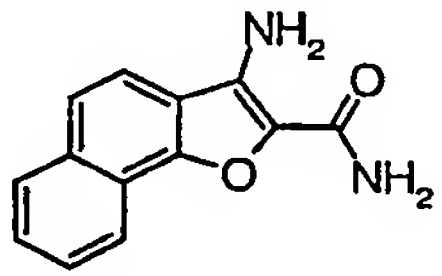
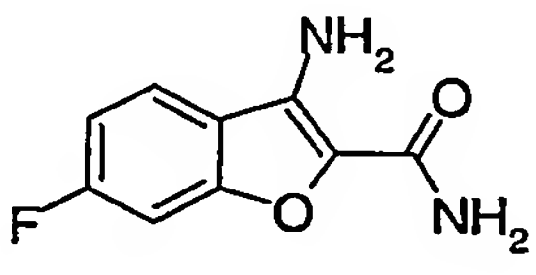
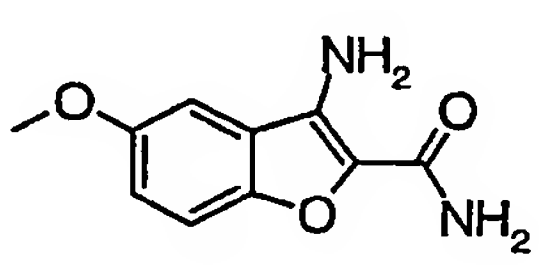
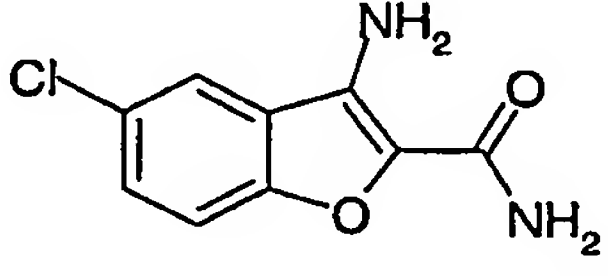
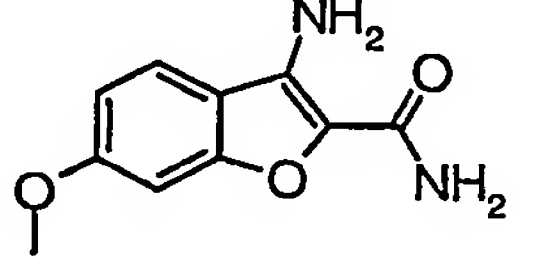
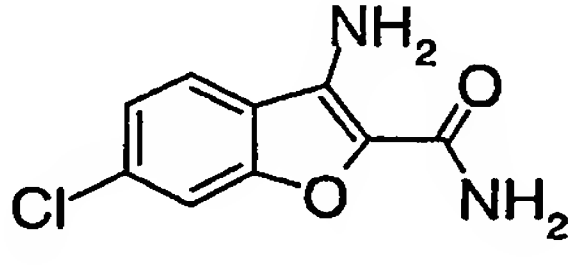
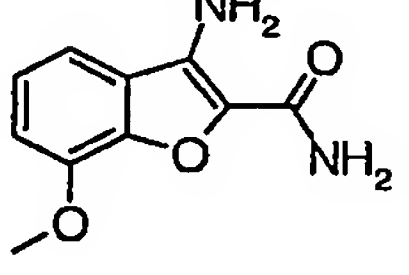
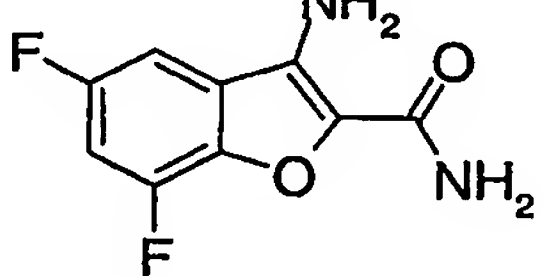
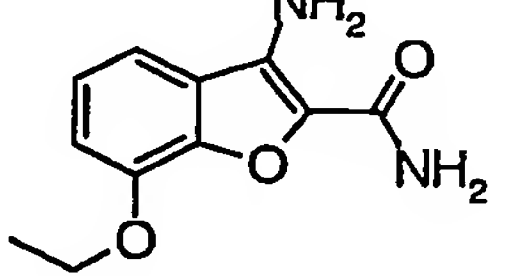
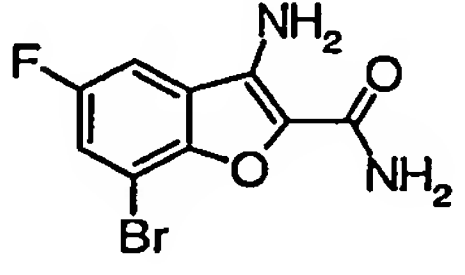
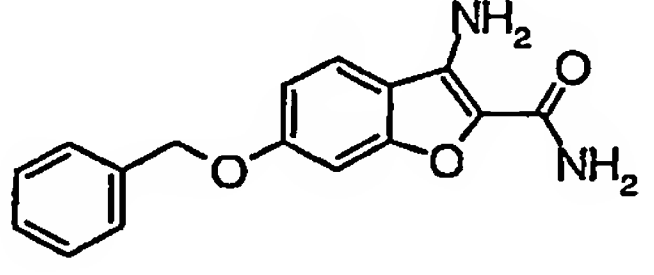
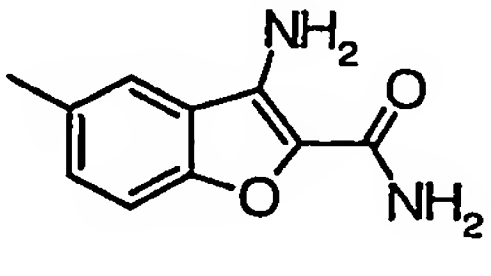
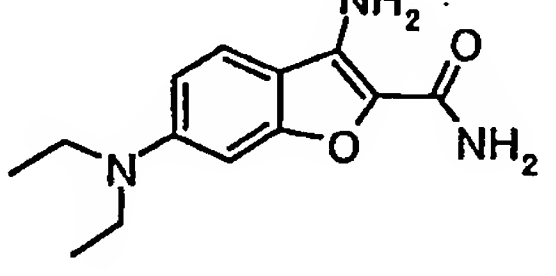
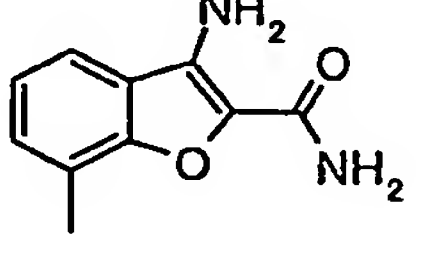
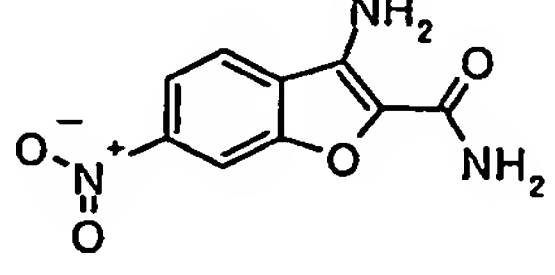
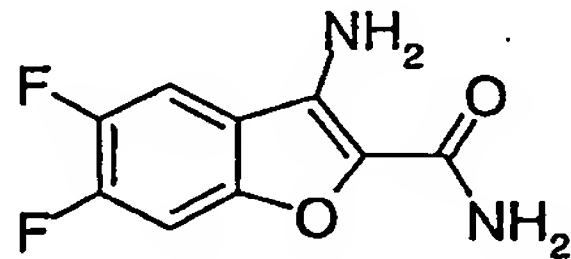
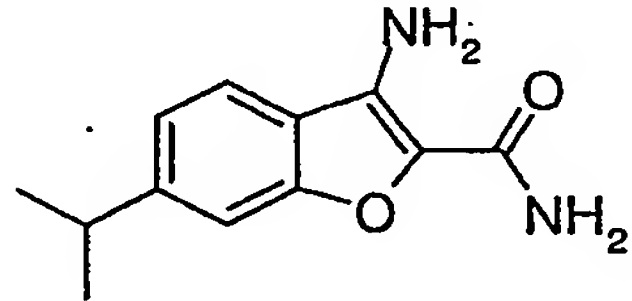
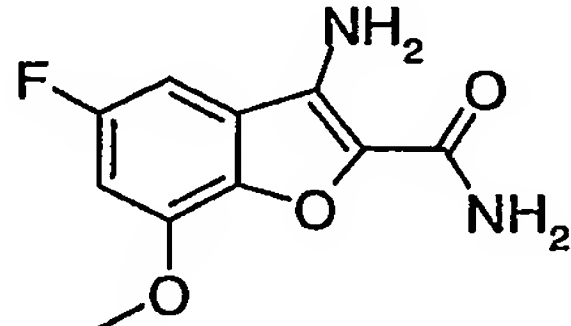
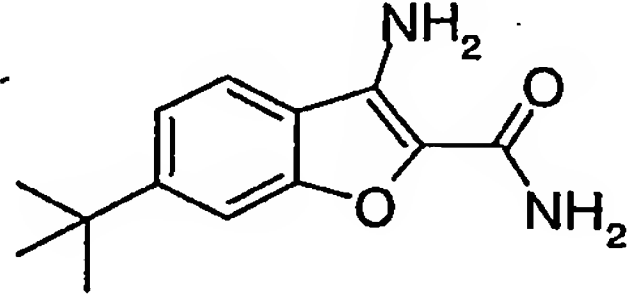
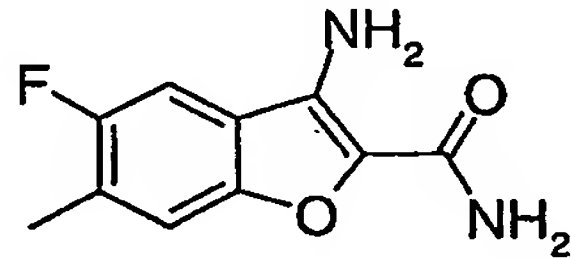
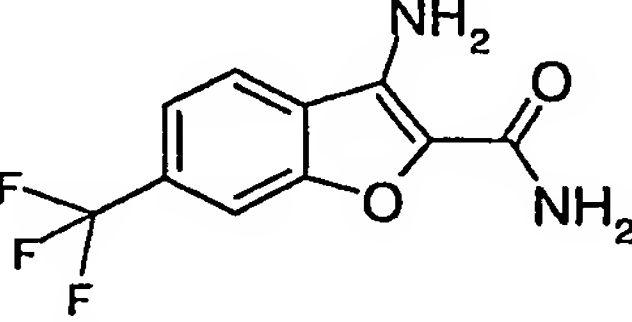
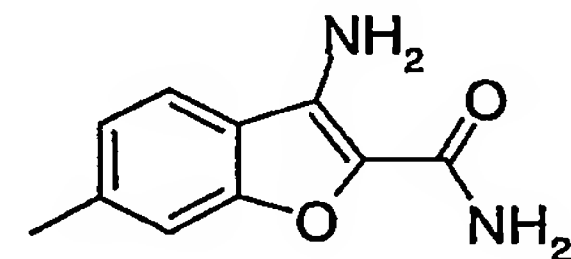
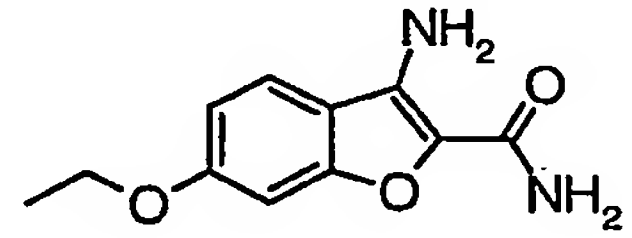
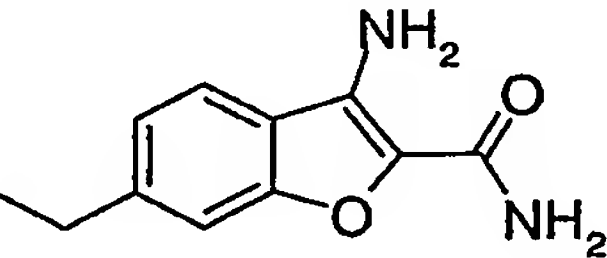
参考例	構造式	参考例	構造式
4-1		4-10	
4-2		4-11	
4-3		4-12	
4-4		4-13	
4-5		4-14	
4-6		4-15	
4-7		4-16	
4-8		4-17	
4-9		4-18	

表 1 (続き)

参考例	構造式	参考例	構造式
4-19		4-24	
4-20		4-25	
4-21		4-26	
4-22		4-27	
4-23			

参考例 4-2 ~ 4-27 の物性値を以下に示した。

参考例 4-2

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 5.97 (2H, s), 7.08-7.72 (5H, m)

参考例 4-3

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 5.03 (2H, brs), 5.71 (2H, brs), 6.96-7.14 (2H, m), 7.44-7.54 (1H, m)

参考例 4-4

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 6.02 (2H, s), 7.12-7.50 (4H, m), 7.94-8.00 (1H, m)

参考例 4-5



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 6.07 (2H, brs), 7.10-7.36 (3H, m), 7.48-7.58 (1H, m), 7.80-7.92 (1H, m)

参考例 4-6

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 6.07 (2H, brs), 7.15-7.65 (4H, m)

5 参考例 4-7

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 6.06 (2H, brs), 7.29 (2H, s), 7.62-7.78 (2H, m)

参考例 4-8

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 2.39 (3H, s), 5.92 (2H, s), 7.04-7.32 (4H, m),  
10 7.57-7.65 (1H, m)

参考例 4-9

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 2.44 (3H, s), 5.93 (2H, brs), 7.06-7.28 (4H, m), 7.63 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ )

参考例 4-10

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 6.05 (2H, brs), 7.22 (2H, brs), 7.35-7.80 (7H, m), 7.92 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ )

参考例 4-11

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 6.05 (2H, brs), 7.30 (2H, brs), 7.52-8.40 (6H, m)

20 参考例 4-12

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 3.79 (3H, s), 5.90 (2H, s), 7.02 (1H, dd,  $J=2.7, 9.0\text{Hz}$ ), 7.17 (2H, brs), 7.31 (1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.40 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ )

参考例 4-13

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 3.93 (3H, s), 5.98 (2H, s), 6.97-7.44 (5H, m)

参考例 4-14

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 3.81 (3H, s), 5.97 (2H, s), 6.83-6.95 (2H, m), 7.04 (2H, brs), 7.71 (1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ )

参考例 4-15

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.52 (3H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 4.24 (2H, q,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 4.99 (2H, brs), 6.85–7.00 (1H, m), 7.05–7.20 (2H, m)

## 参考例 4-16

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 5.18 (2H, s), 5.99 (2H, s), 6.91–7.02 (2H, m), 7.08 (2H, brs), 7.30–7.52 (5H, m), 7.73 (1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ )

## 参考例 4-17

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.05–1.18 (6H, m), 3.28–3.52 (4H, m), 5.87 (2H, brs), 6.47 (1H, s), 6.60–6.72 (1H, m), 6.84 (2H, brs), 7.55 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ )

## 10 参考例 4-18

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 6.21 (2H, s), 7.51 (2H, brs), 8.08–8.26 (3H, m)

## 参考例 4-19

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 6.04 (2H, brs), 7.29 (2H, brs), 7.55–7.70 (1H, m), 7.85–7.95 (1H, m)

## 参考例 4-20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 3.94 (3H, s), 5.93 (2H, brs), 6.93–7.04 (1H, m), 7.13–7.45 (3H, m)

## 参考例 4-21

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 2.31–2.36 (3H, m), 5.96 (2H, s), 7.21 (2H, brs), 7.30–7.37 (1H, m), 7.55–7.65 (1H, m)

## 参考例 4-22

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 2.42 (3H, s), 5.98 (2H, s), 6.95–7.35 (4H, m), 7.68–7.74 (1H, m)

## 25 参考例 4-23

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.28 (3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.77 (2H, q,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 4.99 (2H, brs), 7.06–7.22 (2H, m), 7.40–7.48 (1H, m)

## 参考例 4-24

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.30 (6H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 2.90–3.15 (1H, m), 4.99

(2H, brs), 5.71 (2H, brs), 7.05-7.30 (2H, m), 7.40-7.50 (1H, m)

参考例 4-25

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.37 (9H, s), 4.99 (2H, brs), 7.28-7.50 (3H, m)

参考例 4-26

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 6.16 (2H, s), 7.41 (2H, brs), 7.55-7.65 (1H, m), 7.73-7.80 (1H, m), 8.05-8.15 (1H, m)

参考例 4-27

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.46 (3H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 4.07 (2H, q,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 4.99 (2H, brs), 6.80-6.90 (2H, m), 7.35-7.45 (1H, m)

10

参考例 5-1

4-フェノキシベンゾイルクロリド

4-フェノキシ安息香酸 (1.4g) を塩化メチレン (15mL) に懸濁した後、N, N-ジメチルホルムアミド (0.05mL) を加え、氷冷下にてオキサリルクロリド (1.2mL) を滴下した。室温にて1時間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮し、表題化合物 (1.54g) を得た。

15

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 6.95-7.15 (4H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.40-7.50 (2H, m), 8.05-8.15 (2H, m)

20

4-フェノキシ安息香酸の代わりに対応するカルボン酸を用い、参考例 5-1 と同様の方法により、参考例 5-2 および 5-3 を合成した。

参考例 5-2

5-エチルフラン-2-カルボニルクロリド

25

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.30 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.76 (2H, q,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 6.20-6.30 (1H, m), 7.40-7.45 (1H, m)

参考例 5-3

3-ブロモ-4-フルオロベンゾイルクロリド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.20-7.30 (1H, m), 8.05-8.15 (1H, m), 8.30-8.40 (1H, m)

## 参考例 6-1

2-カルバモイル-5-フルオロ-7-ヒドロキシベンゾフラン-3-イルアンモニウムブロミド

- 5     3-アミノ-5-フルオロ-7-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド (4.44g) および塩化メチレン (100mL) の混合物に、氷冷下 1mol/L 三臭化ホウ素塩化メチレン溶液 (100mL) を加え、室温にて一晩攪拌した。反応混合物を氷冷下、メタノール (200mL) に注ぎ、さらに 1 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下にて溶媒を留去し、得られた残留物にメタノールを加え、析出物を濾取し、表題化合物 (4.0g) を得た。
- 10

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 6.62-6.70 (1H, m), 7.00-7.30 (3H, m)

## 参考例 6-2

- 2-カルバモイル-7-ヒドロキシベンゾフラン-3-イルアンモニウムブロミド
- 15     ド

3-アミノ-5-フルオロ-7-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミドの代わりに 3-アミノ-7-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミドを使用し、参考例 6-1 と同様にして参考例 6-2 を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 6.60-7.50 (3H, m), 7.61 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ )

20

## 参考例 7-1

3-アミノ-7-クロロ-5-フルオロベンゾフラン-2-カルボキサミド

- 3-クロロ-5-フルオロ-2-ヒドロキシベンゾニトリル (24.8g)、炭酸カリウム (60.1g) および 1-メチル-2-ピロリドン (150mL) の混合物に、室温にてクロロアセトニトリル (11.0mL) を加え、60℃にて 5 時間攪拌した。氷水に反応混合物を注ぎ、析出物を濾取した。再び酢酸エチル (250mL) に溶かし、アミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：酢酸エチル) にて精製し、3-クロロ-2-シアノメトキシ-5-フルオロベンゾニトリル (23.88g) を得た。得られた 3-クロロ-2-シアノメトキシ-5-フルオロベンゾニトリル
- 25

のエタノール(200mL)溶液に水酸化カリウム(9.5g)を加え、一晩加熱還流した。反応混合物に水(750mL)を加え、析出物を濾取した。酢酸エチル(500mL)に懸濁後、アミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：酢酸エチル)にて精製し、表題化合物(13.09g)を得た。

- 5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 6.09 (2H, s), 7.34 (2H, brs), 7.55-7.61 (1H, m), 7.67-7.74 (1H, m)

#### 参考例 8-1

- 5- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] フラン-2-カルボン酸メチル  
10 (5-メトキシカルボニルフラン-2-イルメチル) トリフェニルホスホニウムクロリド(0.823g)、4-メトキシベンズアルデヒド(0.257g)及びN, N-ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物に、水素化ナトリウム(60%, 0.09g)を加え、室温にて3時間撹拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を1 mol/L塩酸、1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液、1 mol/L塩酸、  
15 水、飽和食塩水にて順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下にて溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=8/1)にて精製し、5- [2- (4-メトキシフェニル) ビニル] フラン-2-カルボン酸メチルを得た。

- 得られた5- [2- (4-メトキシフェニル) ビニル] フラン-2-カルボン  
20 酸メチル、10%パラジウム炭素(50%wet, 0.01g)及び酢酸エチル(30mL)の混合物を、室温水素雰囲気下常圧にて1.5時間撹拌した。触媒を濾去後、減圧下にて溶媒を留去し、表題化合物(0.344g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 2.90-3.02 (4H, m), 3.79 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.07 (1H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 6.78-6.88 (2H, m), 7.05-7.15 (3H, m)

25

4-メトキシベンズアルデヒドの代わりに対応するアルデヒドまたはケトンを用い、参考例8-1と同様の方法により、参考例8-2~8-6を合成した。

#### 参考例 8-2

5- [2- (3-メトキシフェニル) エチル] フラン-2-カルボン酸メチル

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 2.92-3.05 (4H, m), 3.79 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.10 (1H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 6.70-6.82 (3H, m), 7.06-7.24 (2H, m)

参考例 8-3

5- [2- (2-メトキシフェニル) エチル] フラン-2-カルボン酸メチル

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 2.99 (4H, s), 3.82 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.09 (1H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 6.81-6.91 (2H, m), 7.05-7.24 (3H, m)

参考例 8-4

5- (1-イソプロピルピペリジン-4-イルメチル) フラン-2-カルボン酸メチル

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.02 (6H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.20-1.38 (2H, m), 1.62-1.77 (3H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 2.56-2.90 (5H, m), 3.87 (3H, s), 6.12 (1H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 7.09 (1H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ )

参考例 8-5

5- (1-ベンジルピペリジン-4-イルメチル) フラン-2-カルボン酸メチル

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.22-1.38 (2H, m), 1.58-1.80 (3H, m), 1.87-2.00 (2H, m), 2.61 (2H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 2.80-2.90 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.87 (3H, s), 6.11 (1H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 7.09 (1H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 7.20-7.40 (5H, m)

参考例 8-6

20 5- (1-フェネチルピペリジン-4-イルメチル) フラン-2-カルボン酸メチル

MS (ESI,  $m/z$ ) : 328 ( $M+H$ ) $^+$

参考例 9-1

25 5- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] フラン-2-カルボン酸

5- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] フラン-2-カルボン酸メチル (0.344g) のエタノール (5mL) 溶液に、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (1.35mL) を加え、2 時間加熱還流した。反応混合物に水およびジエチルエーテルを加え、水層を分離後、得られた水層に 1 mol/L 塩酸 (6mL) を加えて酸性とした。得られた水



層に酢酸エチルを加え、有機層を分離後、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下にて溶媒を留去し、表題化合物(0.296g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 2.90-3.07 (4H, m), 3.79 (3H, s), 6.12 (1H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 6.80-6.86 (2H, m), 7.06-7.14 (2H, m), 7.23 (1H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ )

5

5 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] フラン-2-カルボン酸メチルの代わりに対応するカルボン酸エステルを用い、参考例 9 - 1 と同様の方法により、参考例 9 - 2 ~ 9 - 26 を合成した。

参考例 9 - 2

10 5 - [2 - (3 - メトキシフェニル) エチル] フラン-2-カルボン酸

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 2.95-3.10 (4H, m), 3.79 (3H, s), 6.15 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.70-6.80 (3H, m), 7.18-7.25 (2H, m)

参考例 9 - 3

5 - [2 - (2 - メトキシフェニル) エチル] フラン-2-カルボン酸

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 3.01 (4H, s), 3.82 (3H, s), 6.14 (1H, d,  $J=3.4\text{Hz}$ ), 6.80-6.93 (2H, m), 7.05-7.25 (3H, m)

参考例 9 - 4

5 - (1 - イソプロピルピペリジン-4-イルメチル) フラン-2-カルボン酸

MS (ESI,  $m/z$ ) : 252 ( $M+H$ ) $^+$

20 参考例 9 - 5

5 - (1 - ベンジルピペリジン-4-イルメチル) フラン-2-カルボン酸

MS (ESI,  $m/z$ ) : 300 ( $M+H$ ) $^+$

参考例 9 - 6

5 - (1 - フェネチルピペリジン-4-イルメチル) フラン-2-カルボン酸

25 MS (ESI,  $m/z$ ) : 314 ( $M+H$ ) $^+$

参考例 9 - 7

5 - (アゼパン-1-スルホニル) フラン-2-カルボン酸

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.55-1.85 (8H, m), 3.40-3.50 (4H, m), 7.00-7.10 (1H, m), 7.30-7.35 (1H, m)

## 参考例 9-8

5- (4-メチルピペラジーン-1-スルホニル) フラン-2-カルボン酸

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 2.26 (3H, s), 2.45-2.60 (4H, m), 3.05-3.20 (4H, m), 7.05-7.10 (1H, m), 7.20-7.25 (1H, m)

## 5 参考例 9-9

3-シクロヘキシルオキシ安息香酸

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.25-1.65 (6H, m), 1.75-2.10 (4H, m), 4.25-4.40 (1H, m), 7.10-7.20 (1H, m), 7.30-7.45 (1H, m), 7.55-7.75 (2H, m)

## 参考例 9-10

## 10 3- (テトラヒドロピラン-4-イルオキシ) 安息香酸

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.75-1.90 (2H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 3.50-3.70 (2H, m), 3.95-4.05 (2H, m), 4.50-4.65 (1H, m), 7.10-7.25 (1H, m), 7.30-7.45 (1H, m), 7.60-7.75 (2H, m)

## 参考例 9-11

## 15 4-ベンジルオキシ-3-モルホリン-4-イルメチル安息香酸

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 2.25-2.50 (4H, m), 3.40-3.70 (4H, m), 3.59 (2H, brs), 5.22 (2H, s), 7.10-7.55 (6H, m), 7.80-8.00 (2H, m), 12.66 (1H, brs)

## 参考例 9-12

## 20 4-エトキシ-3-モルホリン-4-イルメチル安息香酸・塩酸塩

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{MeOD-d}_4$ )  $\delta$  ppm: 1.50 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.85-3.05 (2H, m), 3.35-3.45 (2H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.15-4.25 (4H, m), 4.34 (2H, s), 6.95-7.05 (1H, m), 8.10-8.25 (2H, m)

## 参考例 9-13

## 25 6- (2-フルオロフェノキシ) ニコチン酸

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.00-7.15 (1H, m), 7.15-7.30 (4H, m), 8.30-8.40 (1H, m), 8.86 (1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ )

## 参考例 9-14

6- (3-フルオロフェノキシ) ニコチン酸

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 6.90–7.05 (4H, m), 7.35–7.45 (1H, m), 8.30–8.40 (1H, m), 8.90 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ )

参考例 9 – 1 5

6 – (4 – フルオロフェノキシ) ニコチン酸

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 6.99 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.05–7.20 (4H, m), 8.30–8.40 (1H, m), 8.88 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ )

参考例 9 – 1 6

6 – (2, 4 – ジフルオロフェノキシ) ニコチン酸

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 6.85–7.05 (2H, m), 7.08 (1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.15–7.30 (1H, m), 8.30–8.45 (1H, m), 8.83 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ )

参考例 9 – 1 7

6 – (2, 4, 6 – トリフルオロフェノキシ) ニコチン酸

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 6.75–6.90 (2H, m), 7.10–7.20 (1H, m), 8.35–8.45 (1H, m), 8.80–8.85 (1H, m)

参考例 9 – 1 8

6 – (2 – イソプロピルフェノキシ) ニコチン酸

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.19 (6H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.00–3.15 (1H, m), 6.94 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.00–7.10 (1H, m), 7.20–7.30 (2H, m), 7.35–7.45 (1H, m), 8.25–8.35 (1H, m), 8.91 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ )

20 参考例 9 – 1 9

6 – (4 – イソプロピルフェノキシ) ニコチン酸

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.27 (6H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 2.85–3.00 (1H, m), 6.90–7.00 (1H, m), 7.05–7.15 (2H, m), 7.20–7.35 (2H, m), 8.25–8.35 (1H, m), 8.90–8.95 (1H, m)

25 参考例 9 – 2 0

6 – (4 – フルオロ – 2 – メチルフェノキシ) ニコチン酸

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 2.15 (3H, s), 6.90–7.10 (4H, m), 8.30–8.40 (1H, m), 8.87 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ )

参考例 9 – 2 1

## 6 - (2-メトキシフェノキシ) ニコチン酸

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3.76 (3H, s), 6.95-7.10 (3H, m), 7.10-7.20 (1H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 8.25-8.35 (1H, m), 8.87 (1H, d,  $J=1.9\text{Hz}$ )

参考例 9-22

## 5 6 - (3-メトキシフェノキシ) ニコチン酸

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3.81 (3H, s), 6.65-6.85 (3H, m), 6.90-7.00 (1H, m), 7.34 (1H, t,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 8.25-8.40 (1H, m), 8.92 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ )

参考例 9-23

## 6 - (4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) ニコチン酸

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3.74 (3H, s), 6.65-6.80 (2H, m), 7.00 (1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.05-7.15 (1H, m), 8.25-8.35 (1H, m), 8.85 (1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ )

参考例 9-24

## 6 - (ピリジン-3-イルオキシ) ニコチン酸

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.33 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.85-7.95 (1H, m), 8.15-8.30 (1H, m), 8.30-8.45 (1H, m), 8.65-8.75 (2H, m), 8.87 (1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ )

参考例 9-25

## 6 - (3-ヒドロキシメチルフェノキシ) ニコチン酸

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 4.52 (2H, brs), 5.25 (1H, brs), 7.00-7.25 (4H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 8.25-8.35 (1H, m), 8.60-8.70 (1H, m), 13.17 (1H, brs)

参考例 9-26

## 6-フェネチルオキシニコチン酸

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3.11 (2H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.62 (2H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 6.70-6.85 (1H, m), 7.15-7.40 (5H, m), 8.15-8.25 (1H, m), 8.85-8.95 (1H, m)

参考例 10-1

## 3 - (4-メチルピペラジン-1-カルボニル) 安息香酸ペンシル

1-メチルピペラジン(0.656mL)の塩化メチレン(5mL)溶液に、3-クロロカル

ボニル安息香酸ベンジル(2.14g)の塩化メチレン(5mL)溶液を加え、室温下にて一晩攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分離後、1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水にて順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル)にて精製し、表題化合物(1.7g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.24-2.60 (7H, m), 3.41 (2H, brs), 3.81 (2H, brs), 5.37 (2H, s), 7.30-7.64 (7H, m), 8.08-8.16 (2H, m)

#### 10 参考例 10-2

3-(モルホリン-4-カルボニル)安息香酸ベンジル

1-メチルピペラジンの代わりにモルホリンを用い、参考例 10-1 と同様の方法により、参考例 10-2 を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3.30-3.95 (8H, m), 5.38 (2H, s), 7.31-7.65 (7H, m), 8.07-8.18 (2H, m).

#### 参考例 11-1

3-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)安息香酸

3-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)安息香酸ベンジル(1.7g)と10%パラジウム炭素(50%wet, 0.128g)のエタノール(50mL)混合物を、室温水素雰囲気下常圧にて3日間攪拌した。反応混合物にトリフルオロエタノール(50mL)と塩化メチレン(50mL)の混合溶媒を加えた後、室温にて10分間攪拌し、触媒を濾去した。濾液を減圧下にて濃縮し、表題化合物(1.15g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 2.16-2.46 (7H, m), 3.00-3.80 (4H, m), 7.50-7.66 (2H, m), 7.83-8.06 (2H, m)

#### 参考例 11-2

3-(モルホリン-4-カルボニル)安息香酸

3-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)安息香酸ベンジルの代わりに

3- (モルホリン-4-カルボニル) 安息香酸ベンジルを用い、参考例 11-1 と同様の方法により、参考例 11-2 を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 3.20-3.80 (8H, m), 7.55-7.70 (2H, m), 7.90-8.04 (2H, m), 13.13 (1H, brs)

5

#### 参考例 12-1

5- (4-メチルピペラジン-1-スルホニル) フラン-2-カルボン酸メチル

5-クロロスルホニル-2-フランカルボン酸メチル (0.414g) のテトラヒドロフラン (5mL) 溶液に、氷冷下 1-メチルピペラジン (0.41mL) を加え、室温にて 1 日攪拌した。反応混合物に飽和炭酸ナトリウム水溶液及び酢酸エチルを加え、有機層を分離後、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下にて溶媒を留去し、表題化合物 (0.265g) を得た。

10

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.30 (3H, s), 2.40-2.55 (4H, m), 3.20-3.40 (4H, m), 3.92 (3H, s), 7.04 (1H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 7.20 (1H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ )

15

5-クロロスルホニル-2-フランカルボン酸メチル及び 1-メチルピペラジンの代わりに対応するスルホニルクロリド及びアミンを用い、参考例 12-1 と同様の方法により、参考例 12-2 ~ 12-4 を合成した。

#### 参考例 12-2

20 5- (アゼパン-1-スルホニル) フラン-2-カルボン酸メチル

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.55-1.80 (8H, m), 3.35-3.45 (4H, m), 3.92 (3H, s), 6.95-7.05 (1H, m), 7.15-7.20 (1H, m)

#### 参考例 12-3

3- (4-メチルピペラジン-1-スルホニル) 安息香酸・塩酸塩

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 2.73 (3H, s), 2.95-4.10 (8H, m), 7.75-7.95 (1H, m), 8.00-8.10 (1H, m), 8.15-8.35 (2H, m), 10.85 (1H, brs), 13.57 (1H, brs)

#### 参考例 12-4

3- (4-ベンジルピペラジン-1-スルホニル) 安息香酸



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 2.35–2.50 (4H, m), 2.80–3.00 (4H, m), 3.46 (2H, s), 7.15–7.40 (5H, m), 7.75–7.85 (1H, m), 7.90–8.00 (1H, m), 8.15–8.30 (2H, m), 13.54 (1H, brs)

5 参考例 1 3 – 1

3 – シクロヘキシルオキシ安息香酸メチル

シクロヘキサノール(1.10mL)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に、氷冷下トリ  
エチルアミン(1.50mL)を加え、次いでメタンスルホニルクロリド(0.81mL)を5分  
間かけて加え、室温にて30分撹拌した。不溶物を濾去し濾液を、3 – ヒドロキ  
10 シ安息香酸メチル(1.52g)、炭酸セシウム(3.91g)及びN, N – ジメチルホルムア  
ミド(5mL)の混合物に撹拌しながら加え、60℃にて3日撹拌した。反応混合物  
に水及びジエチルエーテルを加え、有機層を分離後、水、飽和炭酸水素ナトリウ  
ム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧  
下にて溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
15 (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 3 / 1 – 1 / 1)にて精製し、表題化合物  
(0.337g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.20–1.65 (6H, m), 1.75–2.05 (4H, m), 3.91 (3H, s), 4.25–4.35 (1H, m), 7.05–7.15 (1H, m), 7.25–7.35 (1H, m), 7.50–7.65 (2H, m)

20

参考例 1 3 – 2

3 – (テトラヒドロピラン – 4 – イルオキシ) 安息香酸メチル

シクロヘキサノールの代わりにテトラヒドロピラン – 4 – オールを用い、参考  
例 1 3 – 1 と同様の方法により、参考例 1 3 – 2 を合成した。

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.75–1.85 (2H, m), 1.95–2.10 (2H, m), 3.55–3.65 (2H, m), 3.92 (3H, s), 3.95–4.05 (2H, m), 4.50–4.60 (1H, m), 7.05–7.15 (1H, m), 7.25–7.40 (1H, m), 7.55–7.70 (2H, m)

参考例 1 4

## 3- (1-ベンジルピペリジン-4-イルオキシ) 安息香酸

1-ベンジルピペリジン-4-オール (2.29g)、トリフェニルホスフィン (3.14g) 及びテトラヒドロフラン (20mL) の混合物に、氷冷下アゾジカルボン酸ジイソプロピル (2.40mL)、3-ヒドロキシ安息香酸メチル (1.52g) を順次加え、室温アルゴン雰囲気下にて一晩撹拌した。反応混合物にジエチルエーテル及び 2 mol/L 塩酸を加え、水層を分離した後、ジエチルエーテルで洗浄した。得られた水層を飽和炭酸ナトリウム水溶液にてアルカリ性にした後、ジエチルエーテルを加え、有機層を分離後、水及び飽和食塩水にて順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下にて溶媒を留去し、3- (1-ベンジルピペリジン-4-イルオキシ) 安息香酸メチルを得た。得られた 3- (1-ベンジルピペリジン-4-イルオキシ) 安息香酸メチルとメタノール (20mL) の混合物に、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (20mL) を加え、60℃にて1時間撹拌した。減圧下にてメタノールを留去後、得られた残留物に水及びジエチルエーテルを加え、水層を分離後、ジエチルエーテルにて洗浄した。得られた水層を 2 mol/L 塩酸 (20mL) にて中和した後、析出物を濾取し、表題化合物 (2.56g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.90-2.20 (4H, m), 2.60-3.00 (4H, m), 3.79 (2H, s), 4.45-4.55 (1H, m), 7.00-7.10 (1H, m), 7.25-7.45 (6H, m), 7.55-7.70 (2H, m)

## 20 参考例 15-1

## 6- (3-ヒドロキシメチルフェノキシ) ニコチン酸エチル

6-クロロニコチン酸エチル (1.0g)、3-ヒドロキシメチルフェノール (0.736g)、炭酸カリウム (1.49g) 及び 1-メチル-2-ピロリドン (5mL) の混合物を、70℃にて2日撹拌した。反応混合物に水及び酢酸エチルを加え、有機層を分離後、水、飽和炭酸ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水にて順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下にて溶媒を留去し、得られた残留物をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=10/1-0/1) にて精製して、表題化合物 (0.44g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.38 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.83 (1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ),

4.38 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.73 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.90–7.00 (1H, m), 7.05–7.10 (1H, m), 7.15–7.30 (2H, m), 7.35–7.45 (1H, m), 8.25–8.35 (1H, m), 8.75–8.85 (1H, m)

- 5      3-ヒドロキシメチルフェノールの代わりに対応するフェノール、またはピリジノールを用い、参考例 15-1 と同様の方法により、参考例 15-2 ~ 15-14 を合成した。

参考例 15-2

6- (2-フルオロフェノキシ) ニコチン酸エチル

- 10     $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.38 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.37 (2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.00–7.10 (1H, m), 7.15–7.30 (4H, m), 8.25–8.35 (1H, m), 8.78 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ )

参考例 15-3

6- (3-フルオロフェノキシ) ニコチン酸エチル

- 15     $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.39 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.39 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 6.85–7.05 (4H, m), 7.30–7.45 (1H, m), 8.25–8.35 (1H, m), 8.83 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ )

参考例 15-4

6- (4-フルオロフェノキシ) ニコチン酸エチル

- 20     $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.38 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.38 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.90–7.00 (1H, m), 7.05–7.15 (4H, m), 8.25–8.35 (1H, m), 8.75–8.85 (1H, m)

参考例 15-5

6- (2, 4-ジフルオロフェノキシ) ニコチン酸エチル

- 25     $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.30–1.45 (3H, m), 4.30–4.45 (2H, m), 6.85–7.10 (3H, m), 7.10–7.25 (1H, m), 8.25–8.35 (1H, m), 8.77 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ )

参考例 15-6

6- (2, 4, 6-トリフルオロフェノキシ) ニコチン酸エチル

- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.38 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.38 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ),

6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.20 (1H, m), 8.30-8.40 (1H, m), 8.75 (1H, d, J=2.2Hz)

参考例 15-7

6- (2-イソプロピルフェノキシ) ニコチン酸エチル

- 5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.18 (6H, d, J=6.9Hz), 1.38 (3H, t, J=7.2Hz), 3.00-3.15 (1H, m), 4.37 (2H, q, J=7.2Hz), 6.85-6.95 (1H, m), 7.00-7.10 (1H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 8.20-8.30 (1H, m), 8.80-8.90 (1H, m)

参考例 15-8

- 10 6- (4-イソプロピルフェノキシ) ニコチン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.27 (6H, d, J=6.9Hz), 1.38 (3H, t, J=7.3Hz), 2.85-3.00 (1H, m), 4.30-4.45 (2H, m), 6.91 (1H, d, J=8.5Hz), 7.00-7.15 (2H, m), 7.20-7.35 (2H, m), 8.20-8.30 (1H, m), 8.80-8.90 (1H, m)

参考例 15-9

- 15 6- (4-フルオロ-2-メチルフェノキシ) ニコチン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.38 (3H, t, J=7.1Hz), 2.14 (3H, s), 4.30-4.45 (2H, m), 6.85-7.10 (4H, m), 8.25-8.35 (1H, m), 8.75-8.85 (1H, m),

参考例 15-10

6- (2-メトキシフェノキシ) ニコチン酸エチル

- 20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.37 (3H, t, J=7.2Hz), 3.75 (3H, s), 4.36 (2H, q, J=7.2Hz), 6.90-6.97 (1H, m), 6.98-7.10 (2H, m), 7.10-7.20 (1H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 8.20-8.30 (1H, m), 8.79 (1H, d, J=2.7Hz)

参考例 15-11

6- (3-メトキシフェノキシ) ニコチン酸エチル

- 25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.38 (3H, t, J=7.1Hz), 3.81 (3H, s), 4.38 (2H, q, J=7.1Hz), 6.65-6.85 (3H, m), 6.92 (1H, d, J=8.7Hz), 7.32 (1H, t, J=8.2Hz), 8.27 (1H, dd, J=2.3, 8.7Hz), 8.84 (1H, d, J=2.3Hz)

参考例 15-12

6- (4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) ニコチン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.37 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.74 (3H, s), 4.37 (2H, m), 6.65-6.80 (2H, m), 6.90-7.00 (1H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 8.20-8.30 (1H, m), 8.77 (1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ )

参考例 15-13

5 6-(ピリジン-3-イルオキシ)ニコチン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.39 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.39 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.00-7.10 (1H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.50-7.60 (1H, m), 8.30-8.40 (1H, m), 8.45-8.60 (2H, m), 8.75-8.85 (1H, m)

参考例 15-14

10 6-フェネチルオキシニコチン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.35-1.45 (3H, m), 3.00-3.15 (2H, m), 4.30-4.65 (4H, m), 6.65-6.80 (1H, m), 7.15-7.40 (5H, m), 8.05-8.20 (1H, m), 8.75-8.90 (1H, m)

15 参考例 16

4-ヒドロキシー-3-モルホリン-4-イルメチル安息香酸メチル

4-ヒドロキシー-3-モルホリン-4-イルメチル安息香酸 1 水和物 (5.11g) のメタノール (50mL) 溶液に濃硫酸 (1.2mL) を加え、一晩加熱還流した。反応混合物に飽和炭酸ナトリウム水溶液及び酢酸エチルを加え、有機層を分離後、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去し、表題化合物 (3.86g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 2.40-2.80 (4H, m), 3.60-3.85 (6H, m), 3.87 (3H, s), 6.80-6.90 (1H, m), 7.70-7.80 (1H, m), 7.85-7.95 (1H, m)

25 参考例 17-1

4-ベンジルオキシ-3-モルホリン-4-イルメチル安息香酸メチル

4-ヒドロキシー-3-モルホリン-4-イルメチル安息香酸メチル (3.85g)、炭酸カリウム (4.24g) 及び N, N-ジメチルホルムアミド (15mL) の混合物にベンジルブロミド (1.85mL) を加え、室温にて 3 日攪拌した。反応混合物に水を加え、

析出物を濾別して表題化合物(4.69g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 2.40-2.60 (4H, m), 3.61 (2H, brs), 3.65-3.80 (4H, m), 3.89 (3H, s), 5.15 (2H, s), 6.90-7.00 (1H, m), 7.30-7.50 (5H, m), 7.90-8.10 (2H, m)

5

#### 参考例 17-2

4-エトキシ-3-モルホリン-4-イルメチル安息香酸エチル

4-ヒドロキシ-3-モルホリン-4-イルメチル安息香酸メチルおよびベン  
ジルブロミドの代わりに4-ヒドロキシ-3-モルホリン-4-イルメチル安息  
10 香酸 1 水和物およびヨードエタンを用い、参考例 17-1 と同様の方法により、  
参考例 17-2 を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.39 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.45 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ),  
2.45-2.60 (4H, m), 3.57 (2H, s), 3.65-3.80 (4H, m), 4.10 (2H, q,  
 $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.35 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 6.80-6.90 (1H, m), 7.90-8.10 (2H, m)

15

#### 参考例 18-1

6-(3-クロロメチルフェノキシ)ニコチノイルクロリド・塩酸塩

6-(3-ヒドロキシメチルフェノキシ)ニコチン酸(0.4g)及びトルエン  
(10mL)の混合物に、塩化チオニル(0.715mL)、N,N-ジメチルホルムアミド  
20 (0.040mL)を順次加え、80℃にて2時間攪拌した。反応混合液を減圧下にて濃  
縮し、表題化合物(0.42g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 4.63 (2H, s), 6.95-7.00 (1H, m), 7.05-7.45 (4H, m),  
7.62 (1H, s), 8.25-8.35 (1H, m), 8.75-8.80 (1H, m)

25

6-(3-ヒドロキシメチルフェノキシ)ニコチン酸の代わりに対応するカル  
ボン酸を用い、参考例 18-1 と同様の方法により、参考例 18-2 ~ 18-1  
9 を合成した。

#### 参考例 18-2

6-(2-フルオロフェノキシ)ニコチノイルクロリド



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 7.11 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.15–7.35 (4H, m), 8.30–8.40 (1H, m), 8.88 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ )

参考例 18-3

6- (3-フルオロフェノキシ) ニコチノイルクロリド

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 6.85–7.10 (4H, m), 7.35–7.45 (1H, m), 8.30–8.40 (1H, m), 8.92 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ )

参考例 18-4

6- (4-フルオロフェノキシ) ニコチノイルクロリド

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 7.03 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.10–7.20 (4H, m), 8.30–8.40 (1H, m), 8.90 (1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ )

参考例 18-5

6- (2, 4-ジフルオロフェノキシ) ニコチノイルクロリド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 6.90–7.05 (2H, m), 7.10–7.15 (1H, m), 7.15–7.25 (1H, m), 8.30–8.40 (1H, m), 8.85–8.90 (1H, m)

15 参考例 18-6

6- (2, 4-トリフルオロフェノキシ) ニコチノイルクロリド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 6.75–6.90 (2H, m), 7.20 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.35–8.45 (1H, m), 8.85 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ )

参考例 18-7

20 6- (2-イソプロピルフェノキシ) ニコチノイルクロリド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.19 (6H, m), 2.95–3.10 (1H, m), 6.95–7.10 (2H, m), 7.20–7.30 (2H, m), 7.35–7.45 (1H, m), 8.25–8.40 (1H, m), 8.91 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ )

参考例 18-8

25 6- (4-イソプロピルフェノキシ) ニコチノイルクロリド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.28 (6H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 2.90–3.05 (1H, m), 6.99 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.00–7.15 (2H, m), 7.25–7.35 (2H, m), 8.25–8.35 (1H, m), 8.94 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ )

参考例 18-9

6 - (4-フルオロ-2-メチルフェノキシ) ニコチノイルクロリド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 2.14 (3H, s), 6.90-7.10 (4H, m), 8.30-8.40 (1H, m), 8.89 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ )

参考例 18-10

5 6 - (2-メトキシフェノキシ) ニコチノイルクロリド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 3.76 (3H, s), 6.95-7.10 (3H, m), 7.10-7.20 (1H, m), 7.20-7.35 (1H, m), 8.25-8.35 (1H, m), 8.85-8.95 (1H, m)

参考例 18-11

6 - (3-メトキシフェノキシ) ニコチノイルクロリド

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 3.82 (3H, s), 6.65-6.80 (2H, m), 6.80-6.90 (1H, m), 7.00 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.35 (1H, t,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 8.25-8.40 (1H, m), 8.93 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ )

参考例 18-12

6 - (4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) ニコチノイルクロリド

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 3.74 (3H, s), 6.60-6.80 (2H, m), 7.00-7.15 (2H, m), 8.25-8.35 (1H, m), 8.85-8.90 (2H, m)

参考例 18-13

5 - (3-クロロメチルフェニル) フラン-2-カルボニルクロリド

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 7.18 (1H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 7.33 (1H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 7.40-7.55 (2H, m), 7.75-7.85 (1H, m), 7.85-7.95 (1H, m)

参考例 18-14

5 - ピリジン-2-イルフラン-2-カルボニルクロリド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 7.60-7.70 (1H, m), 7.85-7.95 (1H, m), 8.35-8.55 (2H, m), 8.75-8.90 (2H, m)

25 参考例 18-15

5 - ピリジン-3-イルフラン-2-カルボニルクロリド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 7.35-7.50 (2H, m), 7.75-7.85 (1H, m), 8.45-8.55 (1H, m), 8.65-8.75 (1H, m), 9.10-9.20 (1H, m)

参考例 18-16

## 5-ピリジン-4-イルフラン-2-カルボニルクロリド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.45-7.55 (1H, m), 7.85-7.90 (1H, m), 8.25-8.35 (2H, m), 8.85-8.95 (2H, m)

## 参考例 18-17

## 5 (5-(アゼパン-1-スルホニル)フラン-2-カルボニルクロリド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.55-1.85 (8H, m), 3.35-3.50 (4H, m), 7.00-7.10 (1H, m), 7.45-7.50 (1H, m)

## 参考例 18-18

## 3-(4-メチルピペラジン-1-スルホニル)ベンゾイルクロリド・塩酸塩

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 2.60-2.85 (5H, m), 3.05-3.25 (2H, m), 3.35-3.50 (2H, m), 3.70-3.90 (2H, m), 7.80-7.90 (1H, m), 8.00-8.10 (1H, m), 8.20-8.35 (2H, m), 10.55 (1H, brs)

## 参考例 18-19

## 4-ベンジルオキシ-3-モルホリン-4-イルメチルベンゾイルクロリド

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 2.80-2.95 (2H, m), 3.25-3.40 (2H, m), 3.80-3.95 (2H, m), 4.20-4.40 (2H, m), 4.31 (2H, s), 5.27 (2H, brs), 7.10-7.20 (1H, m), 7.35-7.50 (5H, m), 8.15-8.25 (1H, m), 8.45-8.50 (1H, m), 13.38 (1H, brs)

## 20 参考例 19-1

## 5-ピリジン-2-イルフラン-2-カルボン酸

硝酸銀 (0.888g) の水 (5mL) 溶液に、氷冷下 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (5mL) を加えた。続いて 5-ピリジン-2-イルフラン-2-カルバルデヒド (0.376g) を加え、テトラヒドロフラン (1mL) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。

25 不溶物を濾別し、濾液を氷冷下、2 mol/L 塩酸 (5.5mL) を加えた後、減圧濃縮した。析出物を濾別し、表題化合物 (0.289g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 7.25-7.50 (3H, m), 7.85-8.05 (2H, m), 8.60-8.70 (1H, m)

5-ピリジン-2-イルフラン-2-カルバルデヒドの代わりに対応するアルデヒドを用い、参考例19-1と同様の方法により、参考例19-2および19-3を合成した。

#### 参考例19-2

##### 5-(3-ヒドロキシメチルフェニル)フラン-2-カルボン酸

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 4.50-4.60 (2H, m), 5.20-5.40 (1H, m), 7.12 (1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ), 7.25-7.40 (2H, m), 7.43 (1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.68 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.77 (1H, s), 13.11 (1H, brs)

#### 参考例19-3

##### 5-シクロプロピルフラン-2-カルボン酸

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.85-1.05 (4H, m), 1.95-2.05 (1H, m), 6.10 (1H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 7.22 (1H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ )

#### 実施例1

##### 15 3-シクロプロパンカルボニルアミノ-5-フルオロベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物1-1)

3-アミノ-5-フルオロベンゾフラン-2-カルボキサミド (0.1g) をテトラヒドロフラン (3mL) にとかし  $0^\circ\text{C}$  に冷却、トリエチルアミン (0.144mL) を加えた後、シクロプロパンカルボニルクロリド (0.051mL) を加え、室温にて18時間攪拌した。反応混合物に水 (6mL) を加え、更に1時間攪拌した。析出物を濾取し、表題化合物 (0.063g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 0.80-0.98 (4H, m), 1.91-2.06 (1H, m), 7.28-7.40 (1H, m), 7.55-7.70 (2H, m), 7.89 (1H, brs), 8.13 (1H, brs), 10.34 (1H, brs)

25

#### 実施例2

##### 3-シクロプロパンカルボニルアミノ-5-クロロベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物1-2)

シクロプロパンカルボン酸 (0.018g) とトリホスゲン (0.032g) をテトラヒドロフ

ラン(1.5mL)に溶かし、室温にてN-メチルモルホリン(0.047mL)を加えた後、15分攪拌した。3-アミノ-5-クロロベンゾフラン-2-カルボキサミド(0.042g)のテトラヒドロフラン溶液(1.5mL)を加えて14時間攪拌した。ジエチルエーテルにて抽出し、10%水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した後、  
5 有機溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：ヘキサン/テトラヒドロフラン=7/3)により精製して、表題化合物(0.013g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 0.80-0.95 (4H, m), 1.95-2.05 (1H, m), 7.45-7.65 (2H, m), 7.92 (1H, brs), 7.95-8.00 (1H, m), 8.15 (1H, brs), 10.37  
10 (1H, brs)

3-アミノ-5-フルオロベンゾフラン-2-カルボキサミドおよびシクロプロパンカルボニルクロリドの代わりに、対応する3-アミノベンゾフラン-2-カルボキサミドおよび対応する酸クロリドまたはカルボン酸を用い、実施例1  
15 または2と同様の方法により、化合物1-3~1-370を合成した。これらを表2に示した。

〔表 2〕

化合物 No.	構造式	化合物 No.	構造式
1-1		1-9	
1-2		1-10	
1-3		1-11	
1-4		1-12	
1-5		1-13	
1-6		1-14	
1-7		1-15	
1-8		1-16	



表 2 (続き)

化合物 No.	構造式	化合物 No.	構造式
1-17		1-25	
1-18		1-26	
1-19		1-27	
1-20		1-28	
1-21		1-29	
1-22		1-30	
1-23		1-31	
1-24		1-32	

表 2 (続き)

化合物 No.	構造式	化合物 No.	構造式
1-33		1-41	
1-34		1-42	
1-35		1-43	
1-36		1-44	
1-37		1-45	
1-38		1-46	
1-39		1-47	
1-40		1-48	

表 2 (続き)

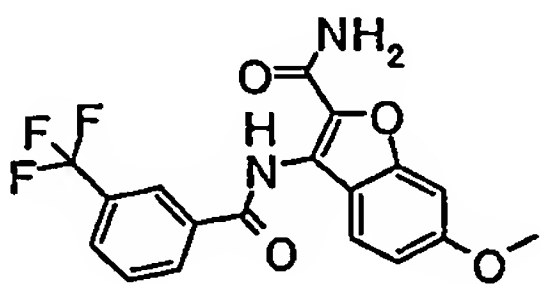
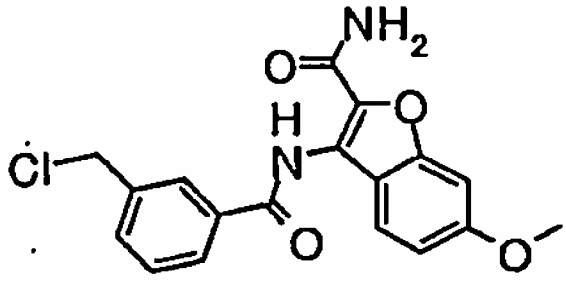
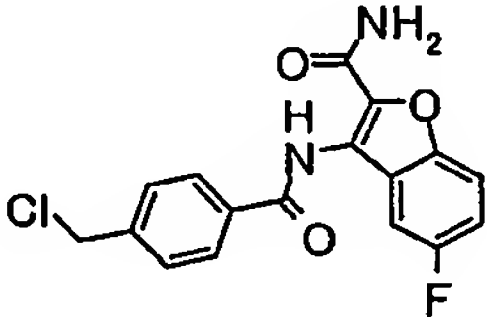
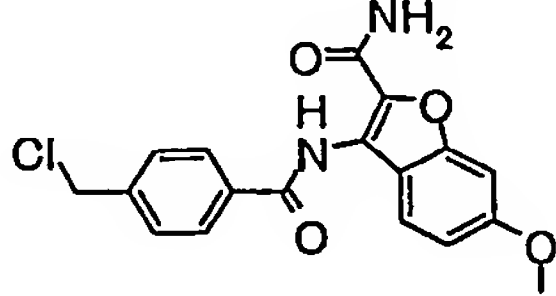
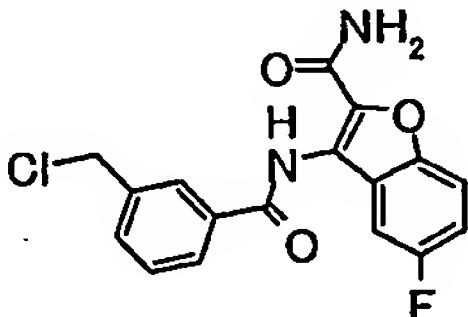
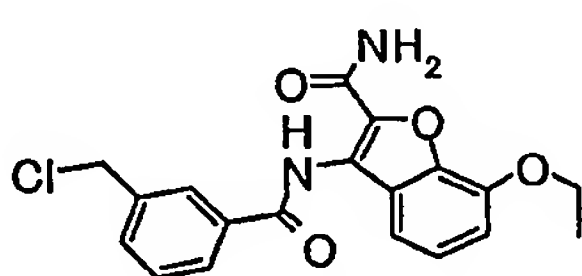
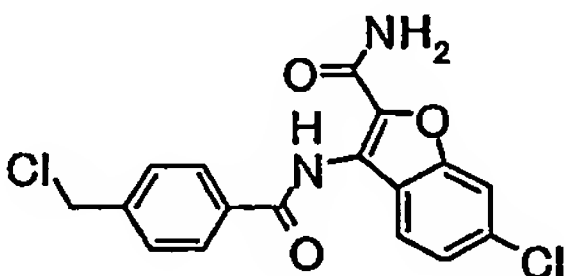
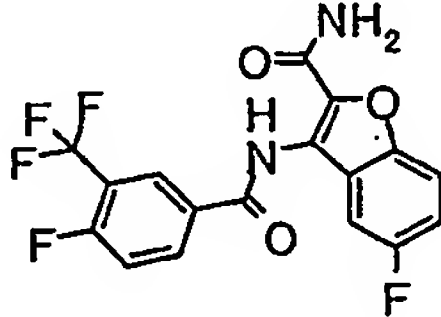
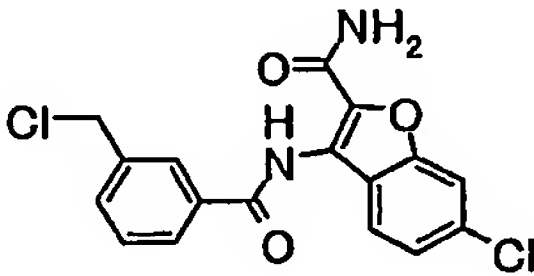
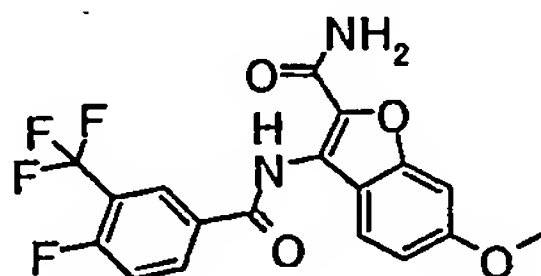
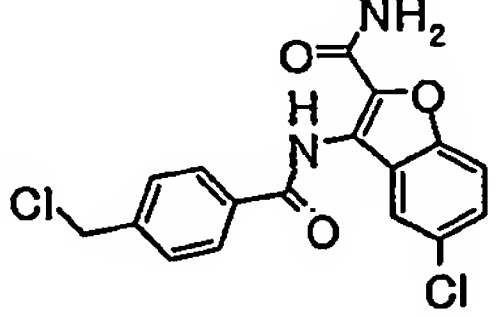
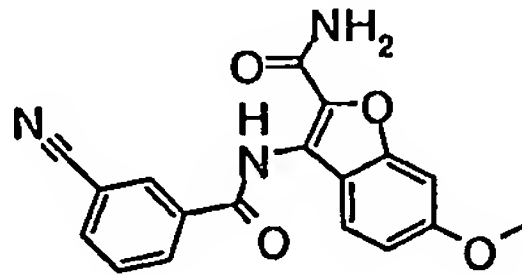
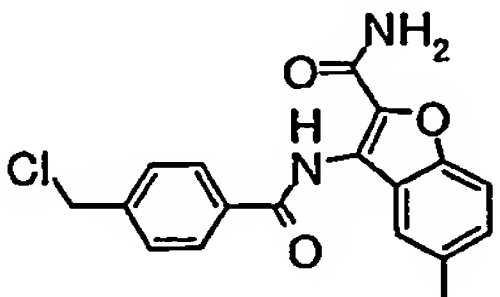
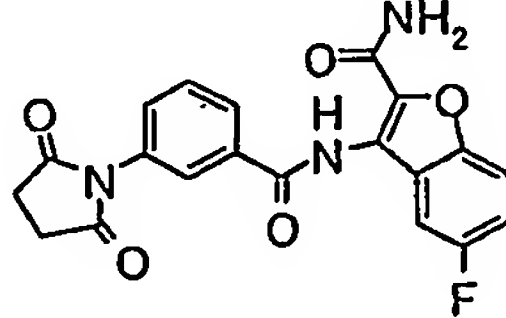
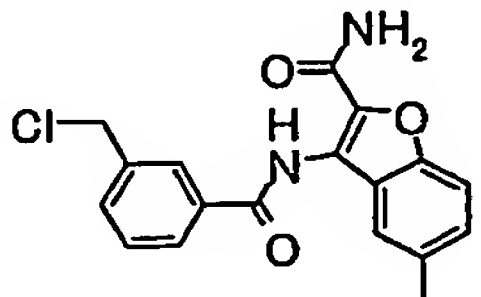
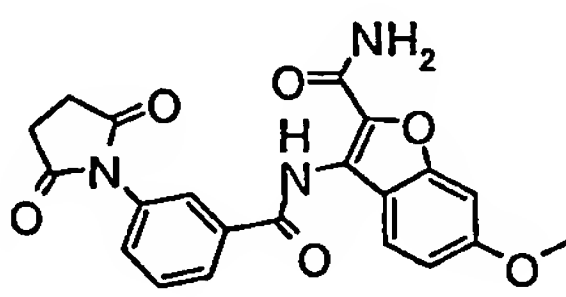
化合物 No.	構造式	化合物 No.	構造式
1-49		1-57	
1-50		1-58	
1-51		1-59	
1-52		1-60	
1-53		1-61	
1-54		1-62	
1-55		1-63	
1-56		1-64	

表 2 (続き)

化合物 No.	構造式	化合物 No.	構造式
1-65		1-73	
1-66		1-74	
1-67		1-75	
1-68		1-76	
1-69		1-77	
1-70		1-78	
1-71		1-79	
1-72		1-80	

表 2 (続き)

化合物 No.	構造式	化合物 No.	構造式
1-81		1-89	
1-82		1-90	
1-83		1-91	
1-84		1-92	
1-85		1-93	
1-86		1-94	
1-87		1-95	
1-88		1-96	

表 2 (続き)

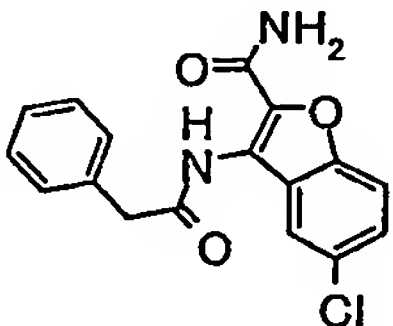
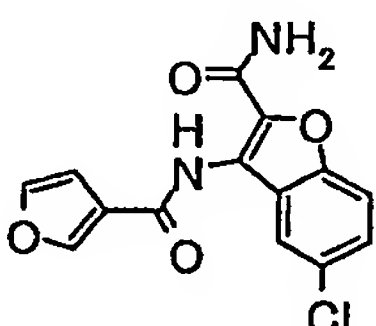
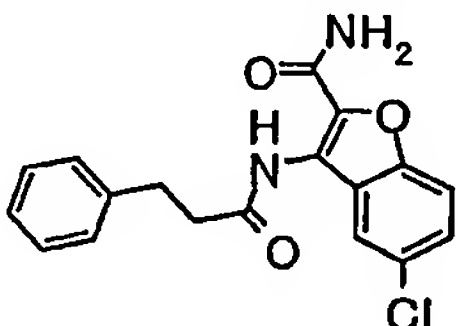
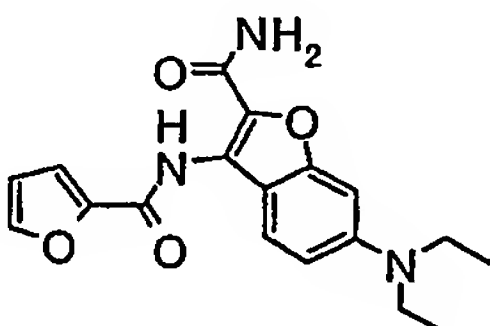
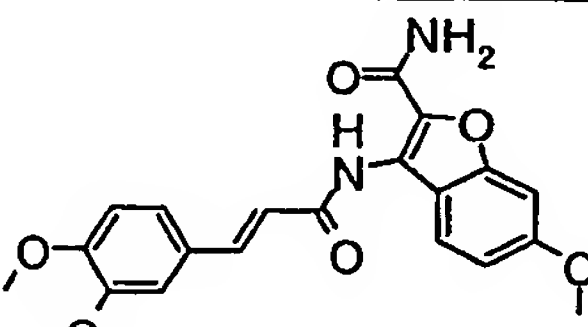
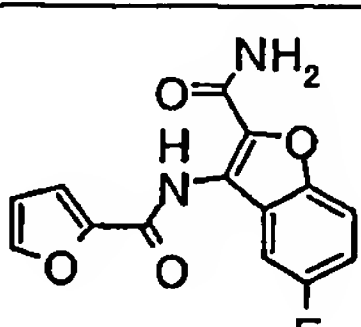
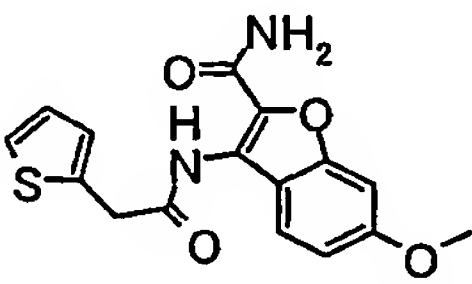
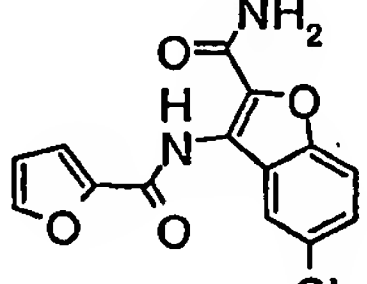
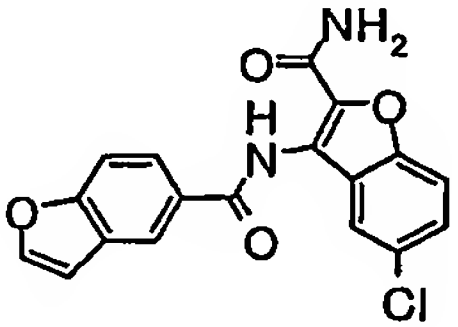
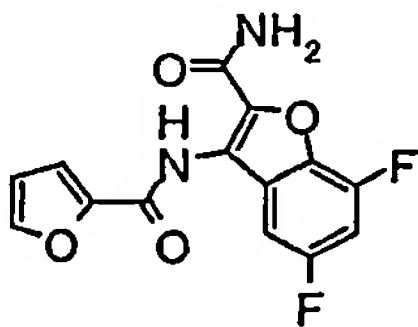
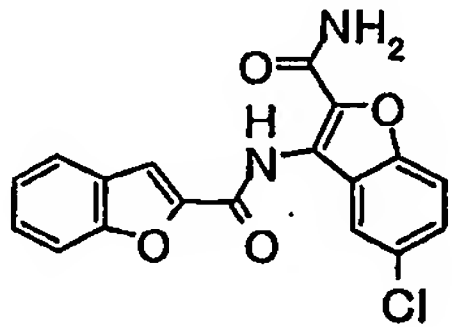
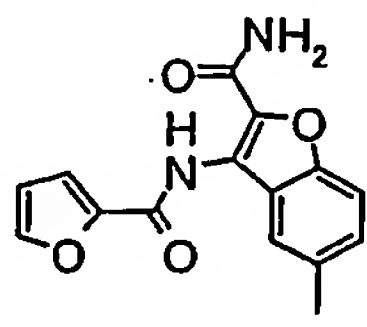
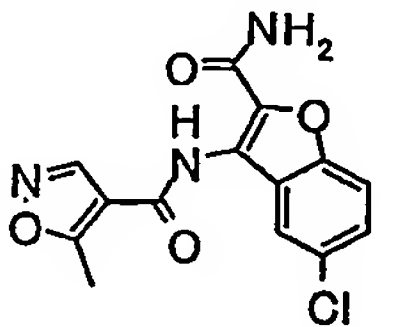
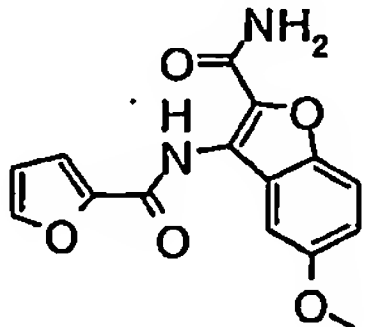
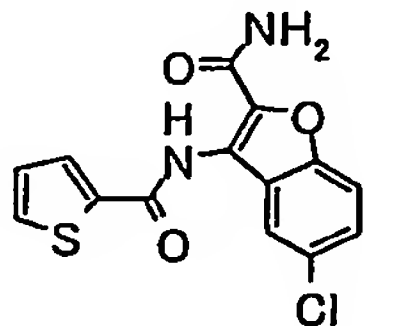
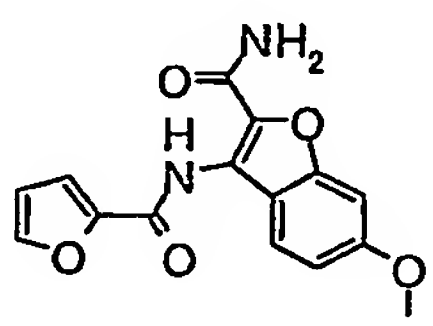
化合物 No.	構造式	化合物 No.	構造式
1-97		1-105	
1-98		1-106	
1-99		1-107	
1-100		1-108	
1-101		1-109	
1-102		1-110	
1-103		1-111	
1-104		1-112	



表 2 (続き)

化合物 No.	構造式	化合物 No.	構造式
1-113		1-121	
1-114		1-122	
1-115		1-123	
1-116		1-124	
1-117		1-125	
1-118		1-126	
1-119		1-127	
1-120		1-128	

表 2 (続き)

化合物 No.	構造式	化合物 No.	構造式
1-129		1-137	
1-130		1-138	
1-131		1-139	
1-132		1-140	
1-133		1-141	
1-134		1-142	
1-135		1-143	
1-136		1-144	

表 2 (続き)

化合物 No.	構造式	化合物 No.	構造式
1-145		1-154	
1-146		1-155	
1-147		1-156	
1-148		1-157	
1-149		1-158	
1-150		1-159	
1-151		1-160	
1-152		1-161	
1-153		1-162	

表 2 (続き)

化合物 No.	構造式	化合物 No.	構造式
1-163		1-171	
1-164		1-172	
1-165		1-173	
1-166		1-174	
1-167		1-175	
1-168		1-176	
1-169		1-177	
1-170		1-178	

表 2 (続き)

化合物 No.	構造式	化合物 No.	構造式
1-179		1-187	
1-180		1-188	
1-181		1-189	
1-182		1-190	
1-183		1-191	
1-184		1-192	
1-185		1-193	
1-186		1-194	

表 2 (続き)

化合物 No.	構造式	化合物 No.	構造式
1-195		1-203	
1-196		1-204	
1-197		1-205	
1-198		1-206	
1-199		1-207	
1-200		1-208	
1-201		1-209	
1-202		1-210	



表 2 (続き)

化合物 No.	構造式	化合物 No.	構造式
1-211		1-219	
1-212		1-220	
1-213		1-221	
1-214		1-222	
1-215		1-223	
1-216		1-224	
1-217		1-225	
1-218		1-226	

表 2 (続き)

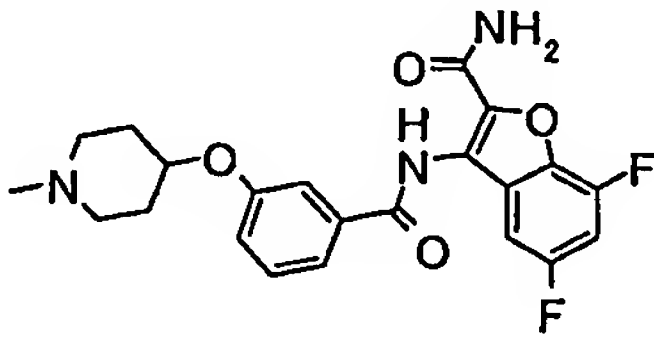
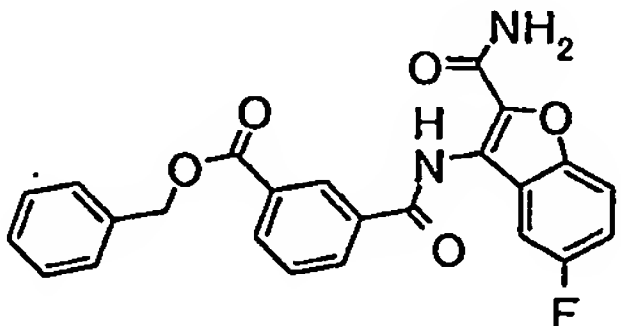
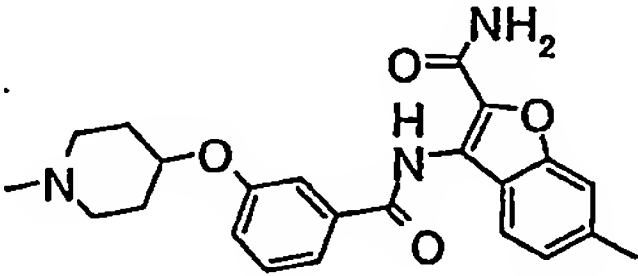
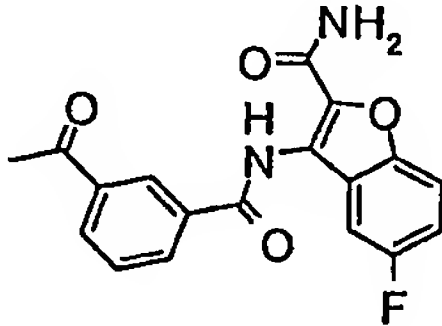
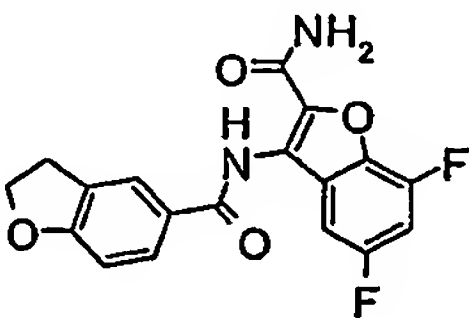
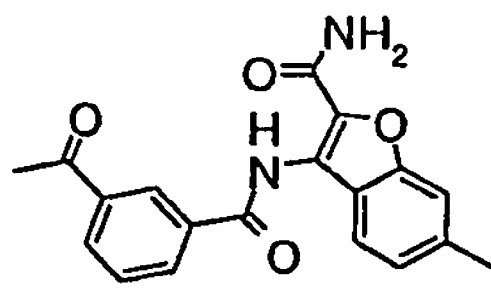
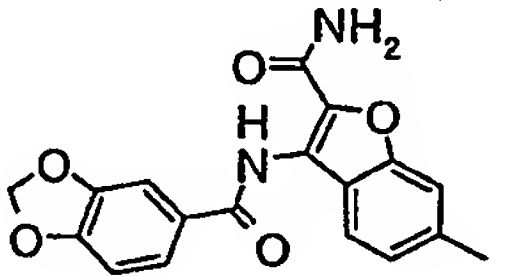
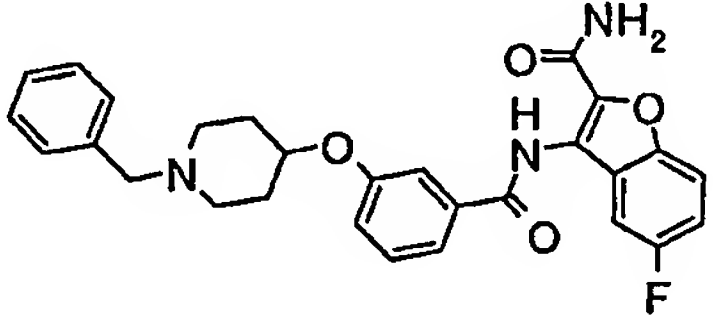
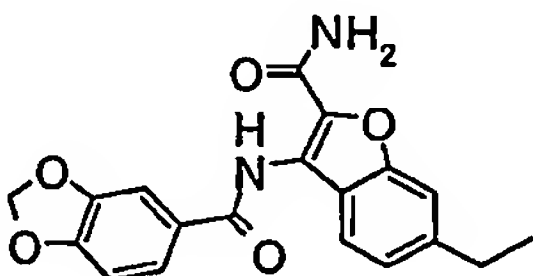
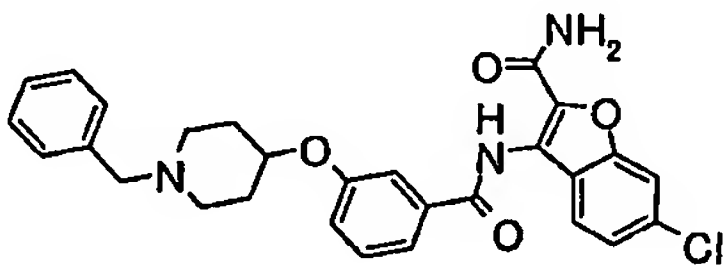
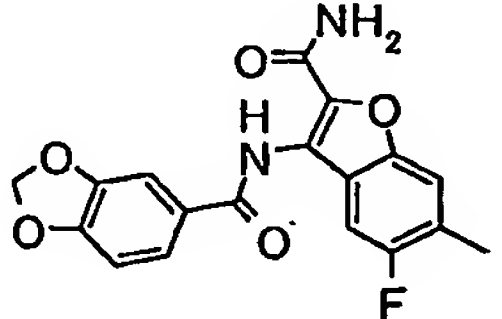
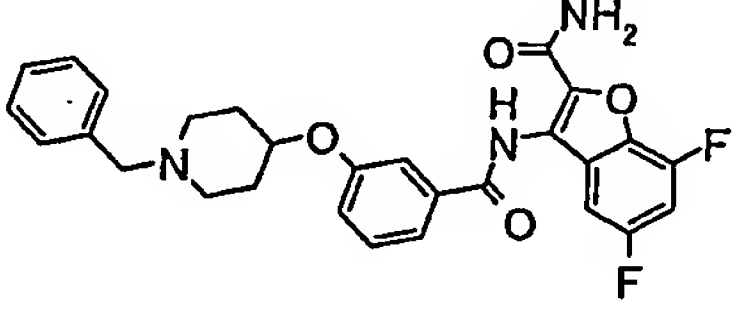
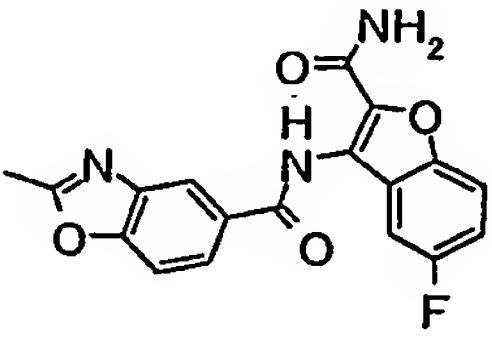
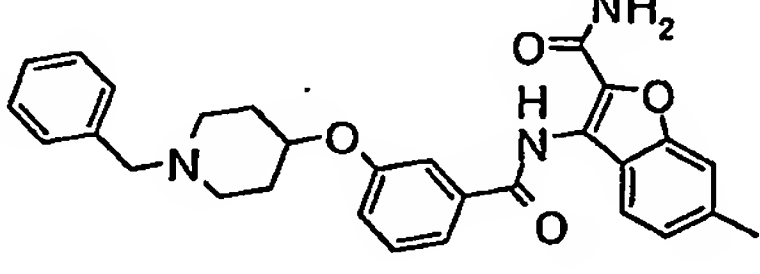
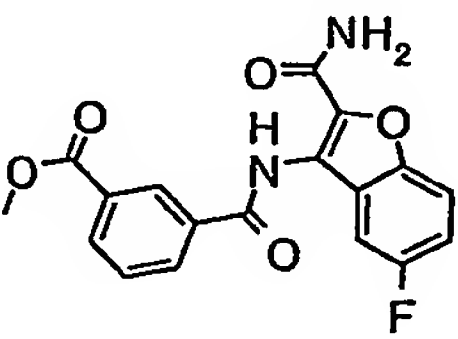
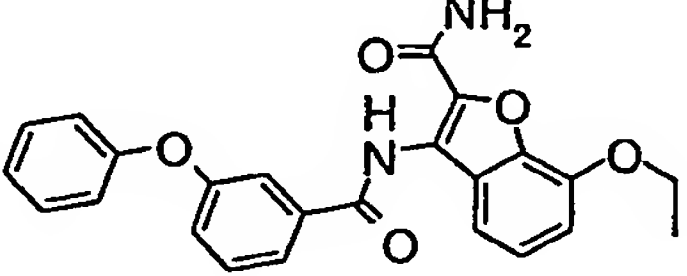
化合物 No.	構造式	化合物 No.	構造式
1-227		1-235	
1-228		1-236	
1-229		1-237	
1-230		1-238	
1-231		1-239	
1-232		1-240	
1-233		1-241	
1-234		1-242	

表 2 (続き)

化合物 No.	構造式	化合物 No.	構造式
1-243		1-251	
1-244		1-252	
1-245		1-253	
1-246		1-254	
1-247		1-255	
1-248		1-256	
1-249		1-257	
1-250		1-258	

表 2 (続き)

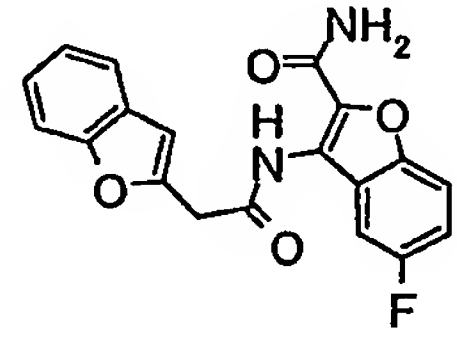
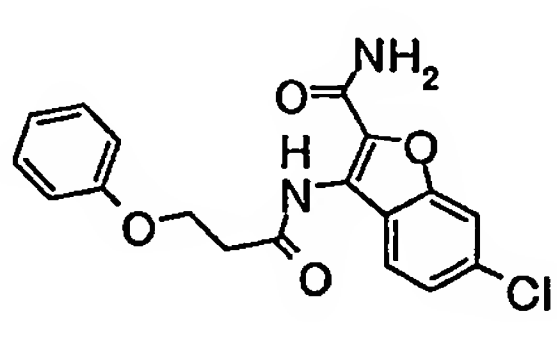
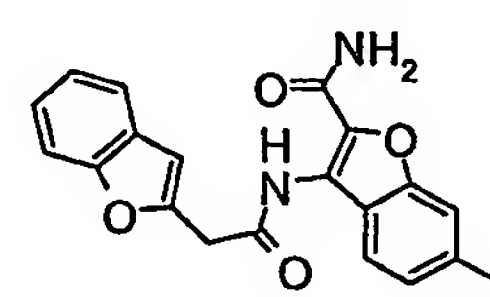
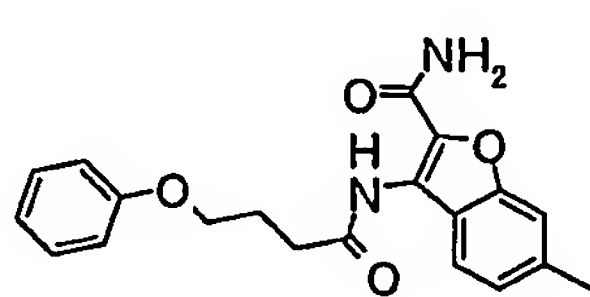
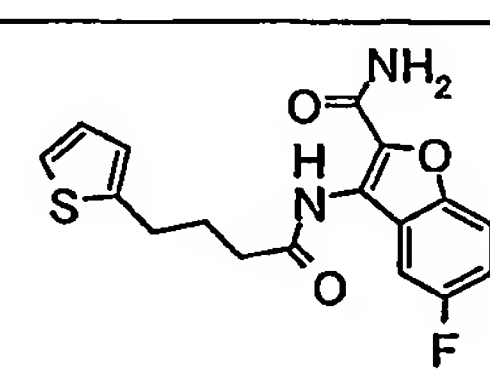
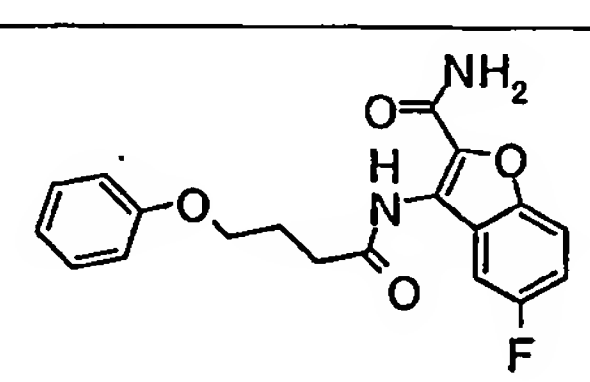
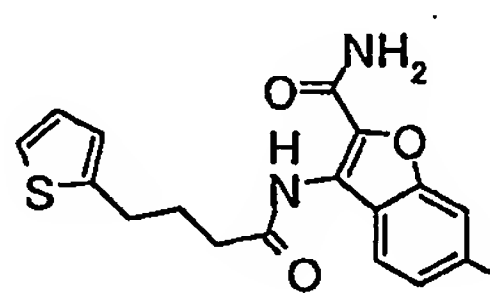
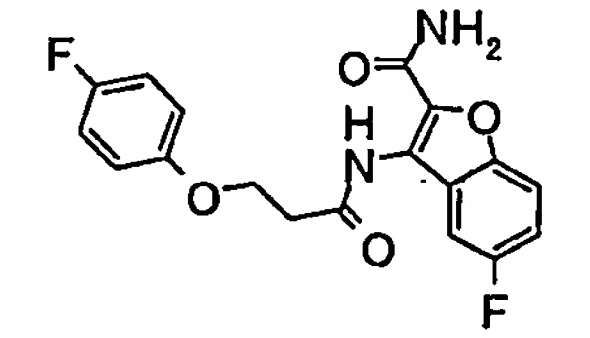
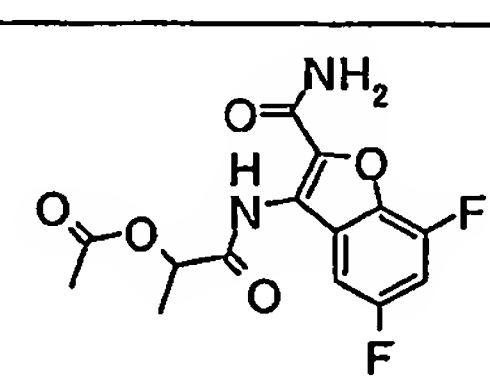
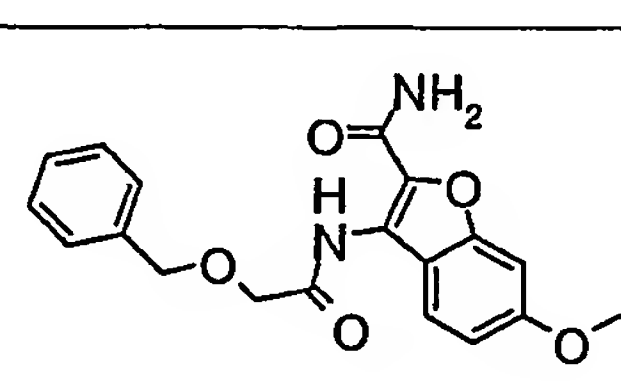
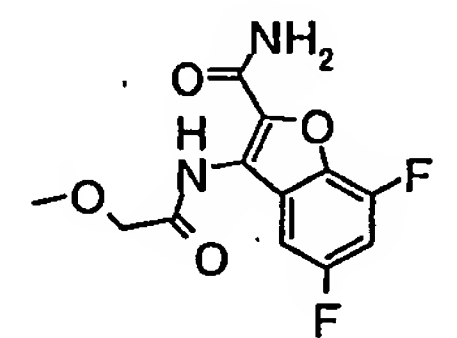
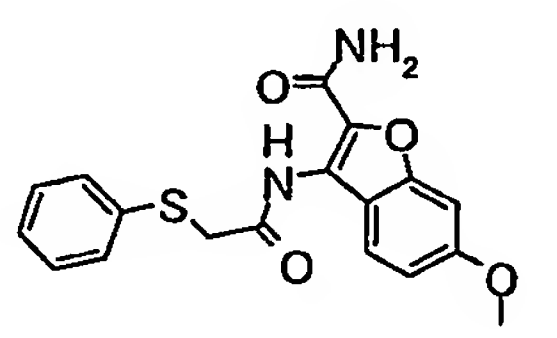
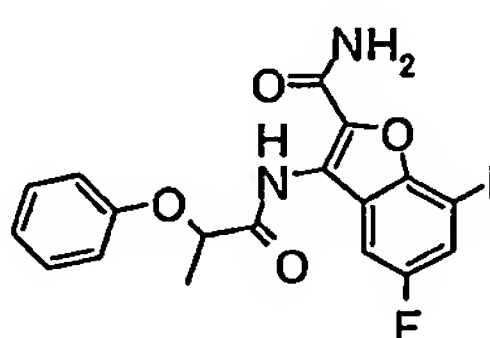
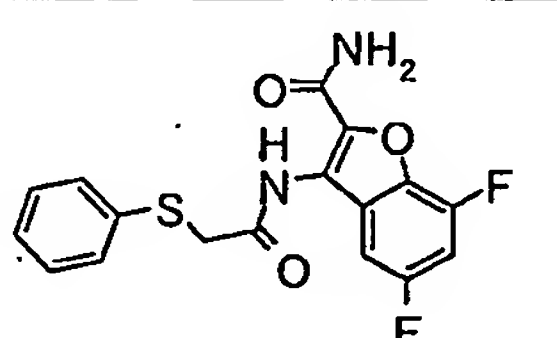
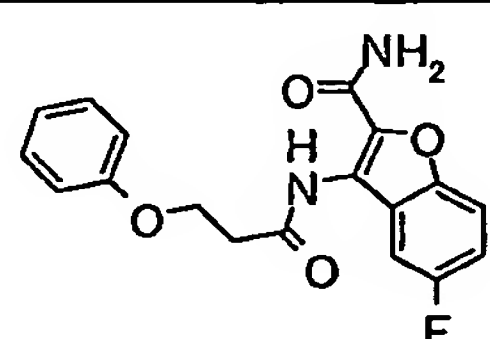
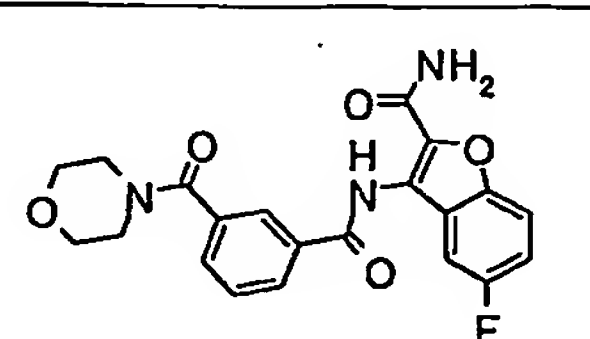
化合物 No.	構造式	化合物 No.	構造式
1-259		1-267	
1-260		1-268	
1-261		1-269	
1-262		1-270	
1-263		1-271	
1-264		1-272	
1-265		1-273	
1-266		1-274	

表 2 (続き)

化合物 No.	構造式	化合物 No.	構造式
1-275		1-283	
1-276		1-284	
1-277		1-285	
1-278		1-286	
1-279		1-287	
1-280		1-288	
1-281		1-289	
1-282		1-290	

表 2 (続き)

化合物 No.	構造式	化合物 No.	構造式
1-291		1-299	
1-292		1-300	
1-293		1-301	
1-294		1-302	
1-295		1-303	
1-296		1-304	
1-297		1-305	
1-298		1-306	



表 2 (続き)

化合物 No.	構造式	化合物 No.	構造式
1-307		1-315	
1-308		1-316	
1-309		1-317	
1-310		1-318	
1-311		1-319	
1-312		1-320	
1-313		1-321	
1-314		1-322	

表 2 (続き)

化合物 No.	構造式	化合物 No.	構造式
1-323		1-331	
1-324		1-332	
1-325		1-333	
1-326		1-334	
1-327		1-335	
1-328		1-336	
1-329		1-337	
1-330		1-338	

表 2 (続き)

化合物 No.	構造式	化合物 No.	構造式
1-339		1-347	
1-340		1-348	
1-341		1-349	
1-342		1-350	
1-343		1-351	
1-344		1-352	
1-345		1-353	
1-346		1-354	

表 2 (続き)

化合物 No.	構造式	化合物 No.	構造式
1-355		1-363	
1-356		1-364	
1-357		1-365	
1-358		1-366	
1-359		1-367	
1-360		1-368	
1-361		1-369	
1-362		1-370	

化合物 1-3 ~ 1-370 の物性値を以下に示した。

化合物 1-3

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.65-2.45 (4H, m), 3.95-4.10 (1H, m), 4.15-4.25 (1H, m), 4.50-4.65 (1H, m), 6.47 (1H, brs), 6.70 (1H, brs), 7.30-7.50 (2H, m), 8.55-8.65 (1H, m), 10.89 (1H, brs)

化合物 1-4

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 3.87 (3H, s), 7.00 (1H, dd,  $J=2.2, 8.8\text{Hz}$ ), 7.10 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.55-7.75 (3H, m), 7.76-8.20 (4H, m), 8.26 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 11.18 (1H, s)

10 化合物 1-5

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 7.36-7.95 (7H, m), 8.01 (1H, brs), 8.28 (1H, brs), 10.98 (1H, s)

化合物 1-6

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 7.20-7.35 (1H, m), 7.40-7.50 (2H, m), 7.55 (1H, dd,  $J=2.2, 9.1\text{Hz}$ ), 7.95 (1H, brs), 8.00-8.13 (2H, m), 8.15-8.30 (2H, m), 11.03 (1H, s)

化合物 1-7

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 7.38-7.90 (6H, m), 7.99 (1H, brs), 8.15-8.32 (2H, m), 11.03 (1H, s)

20 化合物 1-8

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{MeOD-d}_4$ )  $\delta$  ppm : 7.20-7.35 (2H, m), 7.40-7.55 (2H, m), 8.05-8.15 (2H, m), 8.45-8.55 (1H, m)

化合物 1-9

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 7.45-7.95 (6H, m), 8.06 (1H, brs), 8.33 (1H, brs), 10.94 (1H, s)

化合物 1-10

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 7.48-7.94 (6H, m), 8.07 (1H, brs), 8.18 (1H, brs), 10.91 (1H, s)

化合物 1-11

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 2.43 (3H, s), 7.30-7.58 (3H, m), 7.62-7.96 (5H, m), 8.19 (1H, brs), 10.95 (1H, s)

化合物 1 - 1 2

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 2.54 (3H, s), 7.20-7.38 (2H, m), 7.48-7.72 (2H, m), 7.76-8.00 (4H, m), 8.17 (1H, brs), 10.94 (1H, s)

化合物 1 - 1 3

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 7.50-7.93 (4H, m), 8.10-8.50 (5H, m), 10.96 (1H, s)

化合物 1 - 1 4

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 3.81 (3H, s), 7.09-7.19 (1H, m), 7.45-7.72 (4H, m), 7.77-8.00 (3H, m), 8.18 (1H, brs), 10.94 (1H, s)

化合物 1 - 1 5

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 3.99 (3H, s), 7.08-7.32 (2H, m), 7.48-7.72 (3H, m), 7.76-8.00 (3H, m), 8.13 (1H, brs), 10.93 (1H, s)

15 化合物 1 - 1 6

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 3.99 (3H, s), 7.13 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.20-7.30 (1H, m), 7.35-7.50 (2H, m), 7.70 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.89 (1H, brs), 8.00-8.20 (3H, m), 10.91 (1H, s)

化合物 1 - 1 7

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 3.87 (3H, s), 6.92-7.20 (2H, m), 7.45-8.28 (7H, m), 11.14 (1H, s)

化合物 1 - 1 8

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.43 (3H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 4.30 (2H, q,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 7.05-7.15 (1H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.35-7.50 (2H, m), 7.66 (1H, dd,  $J=0.9, 8.2\text{Hz}$ ), 7.90 (1H, brs), 8.00-8.20 (3H, m), 10.89 (1H, s)

化合物 1 - 1 9

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 5.24 (2H, s), 7.00-7.20 (2H, m), 7.30-7.95 (10H, m), 8.11 (1H, brs), 8.17 (1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 11.14 (1H, s)

化合物 1 - 2 0



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 7.49-8.24 (10H, m), 8.37 (1H, brs), 8.50 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 11.03 (1H, s)

化合物 1 - 2 1

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.14 (6H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.43 (4H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 6.58-6.64 (1H, m), 6.76-6.86 (1H, m), 7.48-7.92 (6H, m), 8.11 (1H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 11.27 (1H, s)

化合物 1 - 2 2

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 5.64 (1H, brs), 6.43 (1H, brs), 7.20-7.65 (4H, m), 7.85-7.95 (1H, m), 8.00-8.10 (1H, m), 8.30-8.40 (1H, m), 10.88 (1H, brs)

化合物 1 - 2 3

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 5.99 (1H, brs), 6.52 (1H, brs), 7.15-7.30 (1H, m), 7.35-7.55 (3H, m), 7.95-8.05 (2H, m), 8.30-8.40 (1H, m), 10.93 (1H, brs)

15 化合物 1 - 2 4

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 7.57 (1H, dd,  $J=2.2, 8.8\text{Hz}$ ), 7.60-7.70 (2H, m), 7.72-7.80 (1H, m), 7.90-8.10 (3H, m), 8.19 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 8.27 (1H, brs), 10.99 (1H, s)

化合物 1 - 2 5

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 7.36-7.48 (1H, m), 7.64-7.80 (3H, m), 7.92-8.08 (3H, m), 8.16-8.32 (2H, m), 11.04 (1H, s)

化合物 1 - 2 6

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 7.52-7.80 (4H, m), 7.96-8.12 (3H, m), 8.33 (1H, brs), 10.95 (1H, s)

25 化合物 1 - 2 7

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 3.87 (3H, s), 6.95-7.05 (1H, m), 7.07-7.15 (1H, m), 7.55-8.25 (7H, m), 11.13 (1H, s)

化合物 1 - 2 8

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 3.87 (3H, s), 7.00 (1H, dd,  $J=2.2, 8.8\text{Hz}$ ),

7.11 (1H, d, J=2.2Hz), 7.65-7.75 (2H, m), 7.76-8.25 (5H, m), 11.15 (1H, s)

化合物 1-29

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 7.35-7.45 (1H, m), 7.50-7.75 (2H, m), 7.80-8.05 (4H, m), 8.15-8.30 (2H, m), 10.96 (1H, s)

化合物 1-30

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 3.87 (3H, s), 7.00 (1H, dd, J=2.2, 8.8Hz), 7.11 (1H, d, J=2.2Hz), 7.50-7.65 (1H, m), 7.75-8.25 (6H, m), 11.12 (1H, s)

10 化合物 1-31

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 7.35-7.45 (1H, m), 7.60-7.75 (2H, m), 7.80-8.10 (4H, m), 8.24 (1H, brs), 10.91 (1H, s)

化合物 1-32

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 3.87 (3H, s), 6.99 (1H, dd, J=2.2, 8.8Hz), 7.11 (1H, d, J=2.2Hz), 7.60-8.20 (6H, m), 11.06 (1H, s)

化合物 1-33

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 7.35-7.45 (1H, m), 7.60-7.70 (2H, m), 7.75-7.85 (1H, m), 7.96 (1H, brs), 8.00-8.10 (1H, m), 8.15-8.30 (2H, m), 10.90 (1H, brs)

20 化合物 1-34

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 7.40-7.45 (1H, m), 7.60-7.70 (1H, m), 7.75-7.80 (1H, m), 7.97 (1H, brs), 8.00-8.30 (4H, m), 10.95 (1H, brs)

化合物 1-35

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 3.87 (3H, s), 6.95-7.05 (1H, m), 7.10-7.15 (1H, m), 7.60-7.70 (1H, m), 7.85 (1H, brs), 7.95-8.25 (4H, m), 11.06 (1H, brs)

化合物 1-36

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 2.43 (3H, s), 7.35-7.55 (3H, m), 7.60-7.70 (1H, m), 7.75-7.90 (2H, m), 7.95-8.10 (2H, m), 8.27 (1H, brs), 11.00 (1H, s)

## 化合物 1 - 3 7

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 2.42 (3H, s), 7.35-7.45 (3H, m), 7.66 (1H, m), 7.91 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.95-8.10 (2H, m), 8.27 (1H, brs), 11.01 (1H, s)

## 化合物 1 - 3 8

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 2.42 (3H, s), 7.35-7.70 (4H, m), 7.85-8.00 (2H, m), 8.03 (1H, brs), 8.30-8.40 (1H, m), 8.32 (1H, brs), 11.04 (1H, brs)

## 化合物 1 - 3 9

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 2.42 (3H, s), 3.87 (3H, s), 7.00 (1H, dd,  $J=2.2, 9.1\text{Hz}$ ), 7.10 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.45-7.55 (2H, m), 7.74-8.20 (4H, m), 8.25 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 11.15 (1H, s)

## 化合物 1 - 4 0

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 2.41 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.99 (1H, dd,  $J=2.5, 9.1\text{Hz}$ ), 7.10 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.41 (2H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.70-8.20 (4H, m), 8.27 (1H, d,  $J=9.1\text{Hz}$ ), 11.15 (1H, s)

## 15 化合物 1 - 4 1

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.43 (3H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 2.42 (3H, s), 4.29 (2H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.10-7.15 (1H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.40-7.55 (2H, m), 7.73 (1H, dd,  $J=0.9, 8.2\text{Hz}$ ), 7.76-7.85 (2H, m), 7.90 (1H, brs), 8.08 (1H, brs), 10.93 (1H, s)

## 20 化合物 1 - 4 2

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.23 (3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.72 (2H, q,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.35-7.50 (3H, m), 7.66 (1H, m), 7.85-8.10 (4H, m), 8.27 (1H, brs), 11.01 (1H, s)

## 化合物 1 - 4 3

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.23 (3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.72 (2H, q,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.45 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.57 (1H, dd,  $J=2.5, 9.1\text{Hz}$ ), 7.67 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.93 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 8.02 (1H, brs), 8.29 (1H, brs), 8.35 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 11.03 (1H, s)

## 化合物 1 - 4 4

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.23 (3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.71 (2H, q,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.87 (3H, s), 6.99 (1H, dd,  $J=2.2, 9.1\text{Hz}$ ), 7.10 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.44 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.70–8.20 (4H, m), 8.27 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 11.15 (1H, s)

5 化合物 1 – 4 5

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 0.92 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.55–1.75 (2H, m), 2.66 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.35–7.50 (3H, m), 7.66 (1H, dd,  $J=4.1, 9.1\text{Hz}$ ), 7.85–8.10 (4H, m), 8.27 (1H, brs), 11.00 (1H, s)

化合物 1 – 4 6

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 0.92 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.55–1.70 (2H, m), 2.66 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.87 (3H, s), 6.99 (1H, dd,  $J=2.2, 8.8\text{Hz}$ ), 7.10 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.42 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.70–8.20 (4H, m), 8.27 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 11.14 (1H, s)

化合物 1 – 4 7

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 0.91 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.25–1.40 (2H, m), 1.55–1.65 (2H, m), 2.69 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.35–7.50 (3H, m), 7.60–7.70 (1H, m), 7.85–8.10 (4H, m), 8.26 (1H, brs), 11.00 (1H, s)

化合物 1 – 4 8

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 7.35–7.45 (1H, m), 7.60–7.75 (1H, m), 7.80–7.90 (2H, m), 7.95–8.10 (2H, m), 8.20–8.40 (3H, m), 11.07 (1H, s)

化合物 1 – 4 9

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 3.87 (3H, s), 7.00 (1H, dd,  $J=2.2, 8.8\text{Hz}$ ), 7.12 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.70–8.20 (5H, m), 8.25–8.35 (2H, m), 11.23 (1H, s)

25 化合物 1 – 5 0

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 4.87 (2H, s), 7.30–7.50 (1H, m), 7.60–7.75 (3H, m), 7.90–8.10 (4H, m), 8.27 (1H, brs), 11.02 (1H, s)

化合物 1 – 5 1

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 4.68 (2H, s), 5.61 (1H, brs), 6.41 (1H, brs),

7.20-7.30 (1H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.50-7.70 (2H, m), 7.95-8.10 (2H, m), 8.35-8.45 (1H, m), 10.89 (1H, brs)

化合物 1 - 5 2

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.87 (2H, s), 7.40-7.50 (1H, m), 7.60-7.80 (3H, m), 7.95-8.05 (3H, m), 8.20-8.30 (2H, m), 11.05 (1H, brs)

化合物 1 - 5 3

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.89 (2H, s), 7.40-7.50 (1H, m), 7.60-7.65 (1H, m), 7.70-7.80 (2H, m), 7.95-8.15 (3H, m), 8.20-8.30 (2H, m), 11.06 (1H, brs)

10 化合物 1 - 5 4

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.87 (2H, s), 7.57 (1H, dd, J=2.2, 8.8Hz), 7.60-7.75 (3H, m), 7.95-8.10 (3H, m), 8.25-8.35 (2H, m), 11.04 (1H, s)

化合物 1 - 5 5

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.44 (3H, s), 4.87 (2H, s), 7.30-7.40 (1H, m), 7.45-7.55 (1H, m), 7.60-7.70 (2H, m), 7.90 (1H, brs), 7.95-8.05 (3H, m), 8.17 (1H, brs), 10.98 (1H, brs)

化合物 1 - 5 6

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.44 (3H, s), 4.89 (2H, s), 7.30-7.40 (1H, m), 7.45-7.80 (3H, m), 7.90 (1H, brs), 7.95-8.15 (3H, m), 8.17 (1H, brs), 10.97 (1H, brs)

化合物 1 - 5 7

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.87 (3H, s), 4.89 (2H, s), 7.00 (1H, dd, J=2.2, 8.8Hz), 7.11 (1H, d, J=2.2Hz), 7.55-8.15 (6H, m), 8.21 (1H, d, J=8.8Hz), 11.17 (1H, s)

25 化合物 1 - 5 8

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.87 (3H, s), 4.87 (2H, s), 7.00 (1H, dd, J=2.2, 9.1Hz), 7.11 (1H, d, J=2.2Hz), 7.66 (2H, d, J=8.5Hz), 7.75-8.15 (4H, m), 8.24 (1H, d, J=8.8Hz), 11.17 (1H, s)

化合物 1 - 5 9

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.43 (3H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 4.30 (2H, q,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 4.89 (2H, s), 7.10-7.15 (1H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.55-7.75 (3H, m), 7.91 (1H, brs), 7.95-8.00 (1H, m), 8.05-8.15 (2H, m), 10.95 (1H, s)

## 化合物 1-60

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 7.35-7.45 (1H, m), 7.60-7.85 (3H, m), 7.97 (1H, brs), 8.23 (1H, brs), 8.30-8.45 (2H, m), 11.01 (1H, s)

## 化合物 1-61

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 3.87 (3H, s), 7.00 (1H, dd,  $J=2.2, 8.8\text{Hz}$ ), 7.12 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.70-7.95 (2H, m), 8.05 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.30-10 8.45 (2H, m), 11.15 (1H, s)

## 化合物 1-62

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 3.87 (3H, s), 7.00 (1H, dd,  $J=2.2, 8.8\text{Hz}$ ), 7.12 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.75-8.20 (5H, m), 8.29 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 8.42 (1H, s), 11.11 (1H, s)

## 15 化合物 1-63

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 2.83 (4H, s), 7.35-7.45 (1H, m), 7.55-7.60 (1H, m), 7.65-7.80 (2H, m), 7.90-8.10 (4H, m), 8.27 (1H, brs), 11.02 (1H, s)

## 化合物 1-64

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 2.70-2.95 (4H, m), 3.87 (3H, s), 6.90-7.30 (2H, 20 m), 7.40-8.30 (7H, m), 11.16 (1H, s)

## 化合物 1-65

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 2.23 (3H, s), 2.45 (4H, t,  $J=4.7\text{Hz}$ ), 3.25-3.40 (4H, m), 7.08 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.20-7.30 (1H, m), 7.52 (1H, dd,  $J=2.2, 8.8\text{Hz}$ ), 7.84 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.94 (1H, brs), 8.21 (1H, brs), 8.35-8.45 25 (1H, m), 10.99 (1H, s)

## 化合物 1-66

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 3.20-3.40 (4H, m), 3.65-3.85 (4H, m), 7.10 (2H, d,  $J=9.1\text{Hz}$ ), 7.20-7.30 (1H, m), 7.53 (1H, dd,  $J=2.2, 8.8\text{Hz}$ ), 7.80-8.00 (3H, m), 8.22 (1H, brs), 8.35-8.45 (1H, m), 11.00 (1H, s)

## 化合物 1-67

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.40-1.55 (9H, m), 4.35-4.50 (2H, m), 4.98 (1H, brs), 5.92 (1H, brs), 6.43 (1H, brs), 7.30-7.50 (4H, m), 7.95-8.05 (2H, m), 8.65-8.75 (1H, m), 10.85 (1H, brs)

## 5 化合物 1-68

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 3.86 (3H, s), 7.20-7.30 (1H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.48-7.60 (3H, m), 7.67 (1H, dd,  $J=4.4, 9.1\text{Hz}$ ), 7.90-8.10 (2H, m), 8.27 (1H, brs), 11.02 (1H, s)

## 化合物 1-69

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 3.87 (3H, s), 7.10-7.20 (2H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.65 (1H, dd,  $J=4.1, 9.1\text{Hz}$ ), 7.90-8.10 (4H, m), 8.26 (1H, brs), 10.95 (1H, s).

## 化合物 1-70

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 3.86 (3H, s), 7.24 (1H, dd,  $J=2.5, 7.9\text{Hz}$ ), 7.43 (1H, dd,  $J=1.9, 8.8\text{Hz}$ ), 7.48-7.60 (3H, m), 7.76 (1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 8.02 (1H, brs), 8.20-8.35 (2H, m), 11.06 (1H, s)

## 化合物 1-71

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 3.86 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.99 (1H, dd,  $J=2.2, 8.8\text{Hz}$ ), 7.10 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.20-7.30 (1H, m), 7.45-7.60 (3H, m), 7.87 (1H, brs), 8.06 (1H, brs), 8.25 (1H, d,  $J=9.1\text{Hz}$ ), 11.17 (1H, s)

## 化合物 1-72

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 3.863 (3H, s), 3.866 (3H, s), 6.98 (1H, dd,  $J=2.2, 8.8\text{Hz}$ ), 7.09 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.15-7.20 (2H, m), 7.75-8.15 (4H, m), 8.27 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 11.09 (1H, s)

## 25 化合物 1-73

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 1.43 (3H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 3.86 (3H, s), 4.30 (2H, q,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 7.12 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.20-7.30 (2H, m), 7.45-7.65 (3H, m), 7.73 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.92 (1H, brs), 8.09 (1H, brs), 10.95 (1H, s)

## 化合物 1-74



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 3.87 (3H, s), 7.10-7.20 (2H, m), 7.35-7.60 (3H, m), 7.69 (1H, dd,  $J=1.6, 8.5\text{Hz}$ ), 7.75-7.85 (3H, m), 7.90-8.05 (3H, m), 8.21 (1H, brs), 8.39 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 11.03 (1H, s)

化合物 1-75

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 7.35-7.45 (1H, m), 7.60-7.80 (3H, m), 7.85-8.10 (4H, m), 8.26 (1H, brs), 11.03 (1H, s)

化合物 1-76

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 7.35-7.45 (1H, m), 7.61 (2H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.67 (1H, dd,  $J=4.1, 9.1\text{Hz}$ ), 7.85-8.05 (2H, m), 8.10-8.35 (3H, m), 11.00 (1H, s)

化合物 1-77

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 3.87 (3H, s), 7.00 (1H, dd,  $J=2.2, 8.8\text{Hz}$ ), 7.12 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.60-8.25 (7H, m), 11.20 (1H, s)

化合物 1-78

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 3.87 (3H, s), 7.00 (1H, dd,  $J=2.2, 8.8\text{Hz}$ ), 7.11 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.61 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.70-8.30 (5H, m), 11.15 (1H, s)

化合物 1-79

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.43 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.30 (2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.12 (1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.20-7.30 (1H, m), 7.62 (1H, dd,  $J=0.9, 8.2\text{Hz}$ ), 7.68 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.72-7.80 (1H, m), 7.91 (1H, brs), 7.95 (1H, brs), 8.00-8.15 (2H, m), 10.97 (1H, s)

化合物 1-80

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 7.05-7.50 (7H, m), 7.55-7.80 (4H, m), 7.90-7.95 (1H, m), 7.98 (1H, brs), 8.26 (1H, brs), 11.00 (1H, brs)

化合物 1-81

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 7.05-7.30 (5H, m), 7.35-7.55 (3H, m), 7.60-7.70 (1H, m), 7.90-8.10 (4H, m), 8.26 (1H, brs), 10.96 (1H, s)

化合物 1-82

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 7.05–7.35 (4H, m), 7.40–7.80 (7H, m), 8.01 (1H, brs), 8.20–8.30 (1H, m), 8.28 (1H, brs), 11.02 (1H, brs)

化合物 1 – 8 3

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 7.05–7.35 (4H, m), 7.40–7.65 (5H, m), 7.70–7.80 (2H, m), 8.05 (1H, brs), 8.33 (1H, brs), 10.95 (1H, brs)

化合物 1 – 8 4

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 2.42 (3H, s), 7.05–7.65 (10H, m), 7.75–7.80 (1H, m), 7.88 (1H, brs), 7.90–8.00 (1H, m), 8.16 (1H, brs), 10.97 (1H, brs)

10 化合物 1 – 8 5

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 3.88 (3H, s), 5.69 (1H, brs), 6.26 (1H, brs), 6.85–7.50 (9H, m), 7.65–7.80 (2H, m), 8.50–8.60 (1H, m), 10.95 (1H, brs)

化合物 1 – 8 6

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 7.10–7.30 (5H, m), 7.35–7.55 (5H, m), 7.65–7.85 (4H, m), 7.97 (1H, brs), 8.00–8.10 (2H, m), 8.22 (1H, brs), 8.35 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 11.04 (1H, s)

化合物 1 – 8 7

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 7.35–7.60 (4H, m), 7.65–7.85 (4H, m), 7.90–8.10 (4H, m), 8.20–8.35 (2H, m), 11.11 (1H, s)

20 化合物 1 – 8 8

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{MeOD-d}_4$ )  $\delta$  ppm : 1.60–1.90 (4H, m), 3.00–3.50 (4H, m), 7.25–7.50 (2H, m), 7.80–8.20 (4H, m), 8.45–8.60 (1H, m)

化合物 1 – 8 9

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 0.75–0.95 (6H, m), 1.40–1.60 (4H, m), 3.00–3.15 (4H, m), 3.87 (3H, s), 7.00 (1H, dd,  $J=2.5, 9.1\text{Hz}$ ), 7.12 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.87 (1H, brs), 7.95–8.25 (6H, m), 11.21 (1H, s)

化合物 1 – 9 0

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 6.17 (2H, s), 7.12 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.35–7.45 (1H, m), 7.50 (1H, d,  $J=1.9\text{Hz}$ ), 7.55–7.70 (2H, m), 7.90–8.05 (2H, m),

8.25 (1H, brs), 10.87 (1H, s)

化合物 1-9 1

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 6.17 (2H, s), 7.12 (1H, d, J=8.2Hz), 7.20-7.30 (1H, m), 7.49 (1H, d, J=1.6Hz), 7.50-7.60 (1H, m), 7.59 (1H, dd, J=1.6, 8.2Hz), 7.94 (1H, brs), 8.20 (1H, brs), 8.25-8.35 (1H, m), 10.94 (1H, s)

化合物 1-9 2

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 6.18 (2H, s), 7.10-7.15 (1H, m), 7.45-7.70 (4H, m), 8.02 (1H, brs), 8.25-8.30 (1H, m), 8.30 (1H, brs), 10.89 (1H, brs)

化合物 1-9 3

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 3.87 (3H, s), 6.17 (2H, s), 6.90-7.20 (3H, m), 7.40-7.65 (2H, m), 7.84 (1H, brs), 8.03 (1H, brs), 8.15-8.30 (1H, m), 11.02 (1H, s)

化合物 1-9 4

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.43 (3H, t, J=6.9Hz), 4.29 (2H, q, J=6.9Hz), 6.16 (2H, s), 7.05-7.25 (3H, m), 7.50 (1H, d, J=1.6Hz), 7.59 (1H, dd, J=1.9, 8.2Hz), 7.69 (1H, dd, J=0.9, 7.9Hz), 7.89 (1H, brs), 8.06 (1H, brs), 10.79 (1H, s)

化合物 1-9 5

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 3.25-3.35 (2H, m), 4.60-4.70 (2H, m), 6.90-7.00 (1H, m), 7.50-7.70 (2H, m), 7.75-7.95 (2H, m), 8.01 (1H, brs), 8.30 (1H, brs), 8.30-8.40 (1H, m), 10.93 (1H, brs)

化合物 1-9 6

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 2.05-2.25 (2H, m), 2.90-3.10 (4H, m), 7.30-7.50 (3H, m), 7.75-7.95 (2H, m), 8.65-8.75 (1H, m)

化合物 1-9 7

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 3.82 (2H, s), 6.11 (1H, brs), 6.46 (1H, brs), 7.10-7.50 (6H, m), 7.55-7.60 (1H, m), 8.50-8.55 (1H, m), 9.94 (1H, brs)

化合物 1-9 8

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 2.82 (2H, t, J=7.9Hz), 3.11 (2H, t, J=7.9Hz),

5.68 (1H, brs), 6.35 (1H, brs), 7.15-7.55 (7H, m), 8.45-8.55 (1H, m),  
9.82 (1H, brs)

化合物 1-99

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 3.81 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.86 (3H, s),  
5 6.90-7.10 (4H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.35-7.40 (1H, m), 7.55-7.65 (1H,  
m), 7.76 (1H, brs), 7.94 (1H, brs), 8.05-8.15 (1H, m), 10.26 (1H, brs)

化合物 1-100

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 3.84 (3H, s), 4.05 (2H, s), 6.93 (1H, dd,  
J=2.5, 9.1Hz), 6.98-7.15 (3H, m), 7.43 (1H, dd, J=1.3, 5.0Hz), 7.74 (1H,  
10 brs), 7.90 (1H, brs), 7.93 (1H, d, J=8.8Hz), 10.34 (1H, s)

化合物 1-101

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>+MeOD-d<sub>4</sub>) δ ppm : 6.75-6.90 (1H, m), 7.25-7.75 (4H, m),  
7.85-8.00 (1H, m), 8.20-8.30 (1H, m), 8.50-8.65 (1H, m)

化合物 1-102

15 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 7.35-7.45 (1H, m), 7.50-7.90 (6H, m), 8.08 (1H,  
brs), 8.38 (1H, brs), 8.40-8.45 (1H, m), 11.36 (1H, brs)

化合物 1-103

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>+MeOD-d<sub>4</sub>) δ ppm : 2.74 (3H, s), 7.25-7.50 (2H, m), 8.30-  
8.70 (2H, m)

20 化合物 1-104

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 5.64 (1H, brs), 6.41 (1H, brs), 7.10-7.20 (1H,  
m), 7.35-7.50 (2H, m), 7.60-7.70 (1H, m), 7.75-7.85 (1H, m), 8.65-8.75  
(1H, m), 10.84 (1H, brs)

化合物 1-105

25 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 5.64 (1H, brs), 6.40 (1H, brs), 6.80-6.90 (1H,  
m), 7.30-7.55 (3H, m), 8.10-8.20 (1H, m), 8.65-8.75 (1H, m), 10.54 (1H,  
brs)

化合物 1-106

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.14 (6H, t, J=7.1Hz), 3.43 (4H, q, J=7.1Hz),

6.56-6.62 (1H, m), 6.72-6.84 (2H, m), 7.30-7.35 (1H, m), 7.50-8.03 (3H, m), 8.19 (1H, d, J=9.1Hz), 11.21 (1H, s)

化合物 1-107

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 6.74-6.82 (1H, m), 7.34-7.47 (2H, m), 7.62-7.70 (1H, m), 7.96-8.12 (3H, m), 8.31 (1H, brs), 11.04 (1H, s)

化合物 1-108

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 6.72-6.84 (1H, m), 7.32-7.72 (3H, m), 7.96-8.11 (2H, m), 8.31 (1H, brs), 8.37-8.47 (1H, m), 11.04 (1H, s)

化合物 1-109

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 6.70-6.90 (1H, m), 7.30-7.70 (2H, m), 7.85-8.20 (3H, m), 8.36 (1H, brs), 10.99 (1H, s)

化合物 1-110

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 2.43 (3H, s), 6.75-6.80 (1H, m), 7.32-7.39 (2H, m), 7.49 (1H, d, J=8.5Hz), 7.92 (1H, brs), 8.00-8.12 (2H, m), 8.21 (1H, brs), 10.99 (1H, s)

化合物 1-111

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 3.81 (3H, s), 6.70-6.85 (1H, m), 7.05-7.60 (3H, m), 7.74-8.10 (3H, m), 8.20 (1H, brs), 11.02 (1H, s)

化合物 1-112

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 3.98 (3H, s), 6.72-6.82 (1H, m), 7.08-7.40 (3H, m), 7.78-8.24 (4H, m), 10.98 (1H, s)

化合物 1-113

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 3.86 (3H, s), 6.72-7.40 (4H, m), 7.86 (1H, brs), 7.96-8.35 (3H, m), 11.14 (1H, s)

化合物 1-114

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 5.24 (2H, s), 6.72-6.83 (1H, m), 7.00-7.58 (8H, m), 7.85 (1H, brs), 7.97-8.20 (2H, m), 8.30 (1H, d, J=9.0Hz), 11.14 (1H, s)

化合物 1-115

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 2.40 (3H, s), 6.30–6.40 (1H, m), 7.05–7.20 (1H, m), 7.28 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.45–7.55 (2H, m), 7.86 (1H, brs), 8.06 (1H, brs), 9.98 (1H, s)

化合物 1 – 1 1 6

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 2.45 (3H, s), 5.59 (1H, brs), 6.15–6.25 (1H, m), 6.39 (1H, brs), 7.15–7.25 (2H, m), 7.35–7.45 (1H, m), 8.35–8.40 (1H, m), 10.72 (1H, brs)

化合物 1 – 1 1 7

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 2.45 (3H, s), 5.59 (1H, brs), 6.15–6.25 (1H, m), 6.38 (1H, brs), 7.15–7.25 (1H, m), 7.35–7.45 (2H, m), 8.65–8.75 (1H, m), 10.73 (1H, brs)

化合物 1 – 1 1 8

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 2.41 (3H, s), 6.32–6.47 (1H, m), 7.20–7.48 (2H, m), 7.70–7.80 (1H, m), 7.97 (1H, brs), 8.24 (1H, brs), 8.36 (1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 10.99 (1H, s)

化合物 1 – 1 1 9

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 2.41 (3H, s), 6.35–6.47 (1H, m), 7.22–7.33 (1H, m), 7.54–7.64 (1H, m), 7.88–7.96 (1H, m), 8.05 (1H, brs), 8.35 (1H, brs), 10.93 (1H, s)

20. 化合物 1 – 1 2 0

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 2.41 (3H, s), 3.30 (3H, s), 6.35–6.45 (1H, m), 6.95–7.00 (1H, m), 7.05–7.10 (1H, m), 7.20–7.25 (1H, m), 7.82 (1H, brs), 8.03 (1H, brs), 8.25–8.35 (1H, m), 11.07 (1H, brs)

化合物 1 – 1 2 1

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.27 (3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.76 (2H, q,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 6.40–6.45 (1H, m), 7.25–7.30 (1H, m), 7.35–7.45 (1H, m), 7.60–7.70 (1H, m), 8.00 (1H, brs), 8.10–8.15 (1H, m), 8.27 (1H, brs), 11.06 (1H, brs)

化合物 1 – 1 2 2

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.27 (3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.75 (2H, q,  $J=7.6\text{Hz}$ ),

6.35-6.45 (1H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.53 (1H, dd, J=2.2, 9.1Hz), 7.95 (1H, brs), 8.21 (1H, brs), 8.35-8.50 (1H, m), 11.12 (1H, s)

化合物 1 - 1 2 3

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.27 (3H, t, J=7.6Hz), 2.76 (2H, q, J=7.6Hz),  
5 6.40-6.45 (1H, m), 7.25-7.30 (1H, m), 7.50-7.70 (2H, m), 8.02 (1H, brs),  
8.29 (1H, brs), 8.40-8.50 (1H, m), 11.08 (1H, brs)

化合物 1 - 1 2 4

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.26 (3H, t, J=7.5Hz), 2.75 (2H, q, J=7.5Hz),  
6.40-6.45 (1H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.70-7.80 (1H,  
10 m), 7.99 (1H, brs), 8.25 (1H, brs), 8.35-8.45 (1H, m), 11.09 (1H, brs)

化合物 1 - 1 2 5

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.26 (3H, t, J=7.8Hz), 2.76 (2H, q, J=7.8Hz),  
6.40-6.45 (1H, m), 7.25-7.30 (1H, m), 7.55-7.65 (1H, m), 7.90-8.00 (1H,  
m), 8.08 (1H, brs), 8.35 (1H, brs), 11.03 (1H, brs)

15 化合物 1 - 1 2 6

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.27 (3H, t, J=7.6Hz), 2.43 (3H, s), 2.75 (2H,  
q, J=7.6Hz), 6.40-6.45 (1H, m), 7.20-7.40 (2H, m), 7.45-7.50 (1H, m),  
7.90 (1H, brs), 8.10-8.20 (1H, m), 8.17 (1H, brs), 11.01 (1H, brs)

化合物 1 - 1 2 7

20 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.26 (3H, t, J=7.6Hz), 2.75 (2H, q, J=7.6Hz),  
3.86 (3H, s), 6.35-6.45 (1H, m), 6.95-7.00 (1H, m), 7.05-7.10 (1H, m),  
7.20-7.30 (1H, m), 7.85 (1H, brs), 8.03 (1H, brs), 8.25-8.35 (1H, m),  
11.17 (1H, brs)

化合物 1 - 1 2 8

25 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.26 (3H, t, J=7.6Hz), 1.42 (3H, t, J=6.9Hz),  
2.75 (2H, q, J=7.6Hz), 4.29 (2H, q, J=6.9Hz), 6.41 (1H, d, J=3.5Hz),  
7.12 (1H, d, J=8.2Hz), 7.15-7.30 (2H, m), 7.85 (1H, dd, J=0.9, 8.2Hz),  
7.92 (1H, brs), 8.09 (1H, brs), 11.00 (1H, s)

化合物 1 - 1 2 9



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 3.86 (3H, s), 4.93 (2H, s), 6.75-6.85 (1H, m), 6.95-7.15 (2H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.86 (1H, brs), 8.06 (1H, brs), 8.15-8.30 (1H, m), 11.16 (1H, brs)

化合物 1 - 1 3 0

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 7.25-7.30 (1H, m), 7.40-7.70 (6H, m), 7.90-8.00 (2H, m), 8.15-8.25 (1H, m), 8.16 (1H, brs), 8.36 (1H, brs), 11.48 (1H, brs)

化合物 1 - 1 3 1

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 7.20-7.30 (1H, m), 7.35-7.55 (5H, m), 7.70-7.80 (1H, m), 7.90-8.00 (2H, m), 8.15 (1H, brs), 8.34 (1H, brs), 8.45-8.55 (1H, m), 11.50 (1H, brs)

化合物 1 - 1 3 2

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 7.25-7.65 (6H, m), 7.85-8.10 (3H, m), 8.23 (1H, brs), 8.44 (1H, brs), 11.42 (1H, brs)

15 化合物 1 - 1 3 3

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 3.87 (3H, s), 6.95-7.15 (2H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.35-7.55 (4H, m), 7.85-8.15 (4H, m), 8.35-8.45 (1H, m), 11.55 (1H, brs)

化合物 1 - 1 3 4

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{MeOD-d}_4$ )  $\delta$  ppm : 7.20-7.60 (3H, m), 7.80-8.00 (1H, m), 8.15-8.40 (1H, m), 8.60-8.80 (2H, m)

化合物 1 - 1 3 5

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{MeOD-d}_4$ )  $\delta$  ppm : 7.30-7.60 (3H, m), 8.20-8.80 (3H, m), 9.10-9.30 (1H, m)

25 化合物 1 - 1 3 6

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 3.87 (3H, s), 7.00 (1H, dd,  $J=2.2, 8.8\text{Hz}$ ), 7.12 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.74-8.20 (4H, m), 8.38 (1H, dd,  $J=2.5, 8.2\text{Hz}$ ), 8.99 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 11.12 (1H, s)

化合物 1 - 1 3 7

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 7.15–7.33 (4H, m), 7.35–7.55 (3H, m), 7.67 (1H, dd,  $J=4.1, 9.1\text{Hz}$ ), 7.88 (1H, dd,  $J=2.8, 9.5\text{Hz}$ ), 7.98 (1H, brs), 8.24 (1H, brs), 8.40 (1H, dd,  $J=2.5, 8.5\text{Hz}$ ), 8.78 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 10.90 (1H, s)

化合物 1 – 1 3 8

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 7.15–7.35 (4H, m), 7.40–7.60 (4H, m), 7.95 (1H, brs), 8.10–8.30 (2H, m), 8.39 (1H, dd,  $J=2.5, 8.5\text{Hz}$ ), 8.77 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 10.97 (1H, s)

化合物 1 – 1 3 9

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 3.45 (3H, s), 4.10 (2H, s), 7.35–7.45 (1H, m), 7.55–7.70 (1H, m), 7.91 (1H, brs), 8.05–8.15 (1H, m), 8.20 (1H, brs), 10.76 (1H, s)

化合物 1 – 1 4 0

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 3.45 (3H, s), 4.11 (2H, s), 7.54 (1H, dd,  $J=2.2, 8.8\text{Hz}$ ), 7.63 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.93 (1H, brs), 8.22 (1H, brs), 8.40 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 10.76 (1H, s)

化合物 1 – 1 4 1

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 3.45 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.09 (2H, s), 7.08–7.15 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.18–7.25 (1H, m), 7.75–7.95 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 8.07 (1H, brs), 10.73 (1H, s)

20 化合物 1 – 1 4 2

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 4.82 (2H, s), 6.95–7.15 (3H, m), 7.30–7.45 (3H, m), 7.60–7.70 (1H, m), 8.00 (1H, brs), 8.10–8.20 (1H, m), 8.24 (1H, brs), 11.16 (1H, brs)

化合物 1 – 1 4 3

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 4.70 (2H, s), 6.90–7.15 (5H, m), 7.30–7.50 (4H, m), 8.55–8.65 (1H, m), 11.17 (1H, brs)

化合物 1 – 1 4 4

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 3.88 (3H, s), 4.69 (2H, s), 5.63 (1H, brs), 6.24 (1H, brs), 6.85–7.15 (5H, m), 7.30–7.40 (2H, m), 8.45–8.55 (1H, m),

11.11 (1H, brs)

化合物 1 - 1 4 5

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 4.83 (2H, s), 7.05-7.15 (2H, m), 7.35-7.45 (3H, m), 7.60-7.70 (1H, m), 8.00 (1H, brs), 8.05-8.15 (1H, m), 8.25 (1H, brs),

5 11.13 (1H, brs)

化合物 1 - 1 4 6

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 4.84 (2H, s), 7.10-7.15 (2H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.50-7.70 (2H, m), 8.02 (1H, brs), 8.27 (1H, brs), 8.40-8.45 (1H, m), 11.13 (1H, brs)

10 化合物 1 - 1 4 7

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 3.88 (3H, s), 4.66 (2H, s), 5.54 (1H, brs), 6.26 (1H, brs), 6.80-7.10 (4H, m), 7.20-7.40 (2H, m), 8.45-8.55 (1H, m), 11.09 (1H, brs)

化合物 1 - 1 4 8

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.58 (6H, s), 7.05-7.20 (2H, m), 7.30-7.45 (3H, m), 7.60-7.70 (1H, m), 7.95 (1H, brs), 8.05-8.15 (1H, m), 8.22 (1H, brs), 11.24 (1H, brs)

化合物 1 - 1 4 9

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.58 (6H, s), 7.05-7.20 (2H, m), 7.30-7.45 (2H, m), 7.50-7.70 (2H, m), 7.97 (1H, brs), 8.24 (1H, brs), 8.40-8.50 (1H, m), 11.28 (1H, brs)

化合物 1 - 1 5 0

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 4.23 (2H, s), 4.70 (2H, s), 7.25-7.45 (4H, m), 7.49 (2H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.60-7.65 (1H, m), 7.98 (1H, brs), 8.05-8.15 (1H, m), 8.22 (1H, brs), 10.90 (1H, s)

化合物 1 - 1 5 1

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 4.23 (2H, s), 4.70 (2H, s), 7.25-7.45 (3H, m), 7.49 (2H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.55 (1H, dd,  $J=2.2, 8.8\text{Hz}$ ), 7.63 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.00 (1H, brs), 8.24 (1H, brs), 8.41 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 10.90

(1H, s)

化合物 1 - 1 5 2

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 0.80-0.95 (4H, m), 1.91-2.05 (1H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 7.45-7.53 (1H, m), 7.85 (1H, brs), 7.93-8.02 (1H, m), 8.07  
5 (1H, brs), 10.37 (1H, s)

化合物 1 - 1 5 3

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 0.82-0.93 (4H, m), 1.94-2.05 (1H, m), 7.31-7.40 (1H, m), 7.67-7.74 (1H, m), 7.82-7.98 (2H, m), 8.11 (1H, s), 10.36  
(1H, s)

10 化合物 1 - 1 5 4

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 0.80-0.95 (4H, m), 1.90-2.00 (1H, m), 7.75-7.95 (1H, m), 7.89 (1H, brs), 8.10 (1H, brs), 10.38 (1H, brs)

化合物 1 - 1 5 5

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 0.80-1.00 (4H, m), 1.90-2.05 (1H, m), 7.45-7.60 (2H, m), 7.95 (1H, brs), 8.18 (1H, brs), 10.35 (1H, s)  
15

MS (ESI, m/z): 281 (M+H)<sup>+</sup>

化合物 1 - 1 5 6

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 0.78-0.96 (4H, m), 1.93-2.05 (1H, m), 7.55-7.74 (2H, m), 7.99 (1H, brs), 8.10 (1H, brs), 10.37 (1H, s)

20 化合物 1 - 1 5 7

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 0.81-0.94 (4H, m), 1.90-2.00 (1H, m), 2.44 (3H, s), 7.05-7.15 (1H, m), 7.30-7.40 (1H, m), 7.67-8.10 (3H, m), 10.32 (1H, s)

化合物 1 - 1 5 8

25 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 0.80-0.95 (4H, m), 1.90-2.00 (1H, m), 3.31 (3H, s), 7.45-7.55 (1H, m), 7.60-7.70 (1H, m), 7.83 (1H, brs), 8.06 (1H, brs), 10.34 (1H, brs)

化合物 1 - 1 5 9

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 0.80-0.90 (4H, m), 1.90-2.00 (1H, m), 3.97 (3H,

s), 7.00-7.10 (1H, m), 7.10-7.20 (1H, m), 7.85 (1H, brs), 8.04 (1H, brs),  
10.30 (1H, brs)

化合物 1 - 1 6 0

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.75-1.90 (1H, m), 1.90-2.05 (1H, m), 2.10-  
5 2.35 (4H, m), 3.20-3.45 (1H, m), 7.30-7.45 (1H, m), 7.55-7.70 (1H, m),  
7.75-8.00 (2H, m), 8.15 (1H, brs), 10.05 (1H, s)

MS (ESI, m/z): 277 (M+H)<sup>+</sup>

化合物 1 - 1 6 1

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.75-1.90 (1H, m), 1.90-2.05 (1H, m), 2.10-  
10 2.35 (4H, m), 3.30-3.45 (1H, m), 7.50-7.60 (1H, m), 7.60-7.75 (1H, m),  
7.95 (1H, brs), 8.19 (1H, brs), 10.03 (1H, s)

MS (ESI, m/z): 295 (M+H)<sup>+</sup>

化合物 1 - 1 6 2

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.50-2.00 (8H, m), 2.85-3.00 (1H, m), 7.30-  
15 7.40 (1H, m), 7.55-7.65 (1H, m), 7.75-7.85 (1H, m), 7.87 (1H, brs), 8.11  
(1H, brs), 10.14 (1H, brs)

化合物 1 - 1 6 3

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.15-1.50 (5H, m), 1.60-2.00 (5H, m), 2.40-  
20 2.55 (1H, m), 7.30-7.40 (1H, m), 7.55-7.65 (1H, m), 7.75-7.85 (1H, m),  
7.87 (1H, brs), 8.11 (1H, brs), 10.13 (1H, brs)

化合物 1 - 1 6 4

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.35-1.45 (1H, m), 1.50-1.60 (1H, m), 2.30-  
2.55 (2H, m), 7.15-7.40 (5H, m), 7.45-7.60 (2H, m), 7.93 (1H, brs), 8.17  
(1H, brs), 10.40 (1H, brs)

25 化合物 1 - 1 6 5

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.80-2.00 (2H, m), 2.00-2.15 (1H, m), 2.20-  
2.35 (1H, m), 3.80-3.95 (1H, m), 3.95-4.10 (1H, m), 4.45-4.60 (1H, m),  
7.30-7.45 (1H, m), 7.55-7.70 (1H, m), 7.91 (1H, brs), 8.05-8.20 (1H, m),  
8.21 (1H, brs), 10.90 (1H, s)

## 化合物 1-166

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.80-2.00 (2H, m), 2.00-2.15 (1H, m), 2.20-2.35 (1H, m), 3.80-3.95 (1H, m), 3.95-4.10 (1H, m), 4.45-4.60 (1H, m), 7.30-7.45 (1H, m), 7.55-7.70 (1H, m), 7.91 (1H, brs), 8.05-8.20 (1H, m),  
5 8.21 (1H, brs), 10.90 (1H, s)

## 化合物 1-167

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 7.40-7.50 (2H, m), 7.80-7.90 (1H, m), 8.00 (1H, brs), 8.05-8.25 (3H, m), 8.25 (1H, brs), 11.00 (1H, brs)

## 化合物 1-168

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 7.40-7.50 (2H, m), 7.55-7.65 (1H, m), 7.70-7.80 (1H, m), 8.05-8.15 (3H, m), 8.37 (1H, brs), 10.92 (1H, brs)

## 化合物 1-169

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 2.48 (3H, s), 7.19 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.42 (1H, s), 7.43-7.60 (1H, m), 7.60-7.73 (1H, m), 7.75-8.00 (3H, m), 8.11 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ),  
15 8.17 (1H, brs), 11.07 (1H, s)

## 化合物 1-170

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 2.48 (3H, s), 7.19 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.35-7.50 (3H, m), 7.89 (1H, brs), 8.00-8.30 (4H, m), 11.04 (1H, s)

## 化合物 1-171

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.25 (3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.77 (2H, q,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.22 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.35-7.50 (3H, m), 7.89 (1H, brs), 8.00-8.25 (4H, m), 11.02 (1H, s)

## 化合物 1-172

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 3.87 (3H, s), 6.95-7.05 (1H, m), 7.05-7.15 (1H, m),  
25 7.40-7.50 (2H, m), 7.87 (1H, brs), 8.00-8.15 (3H, m), 8.19 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 11.12 (1H, s)

## 化合物 1-173

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 6.80-6.95 (2H, m), 7.40-7.50 (2H, m), 7.81 (1H, brs), 8.00-8.10 (3H, m), 8.10-8.15 (1H, m), 10.09 (1H, s), 11.14 (1H,

brs)

化合物 1 - 1 7 4

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 7.40-7.50 (2H, m), 7.71 (1H, dd,  $J=0.9, 8.5\text{Hz}$ ),  
8.00 (1H, s), 8.03-8.20 (3H, m), 8.31 (1H, brs), 8.36 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ),  
5 10.94 (1H, s)

化合物 1 - 1 7 5

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 2.40 (3H, s), 7.45-7.70 (3H, m), 7.75-8.05 (4H,  
m), 8.25 (1H, brs), 11.06 (1H, s)

化合物 1 - 1 7 6

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 2.40 (3H, s), 7.35-7.60 (3H, m), 7.85-8.15 (4H,  
m), 8.25 (1H, brs), 11.04 (1H, s)

化合物 1 - 1 7 7

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 4.00 (3H, s), 7.10-7.15 (1H, m), 7.40-7.50 (3H,  
m), 7.96 (1H, brs), 8.05-8.15 (2H, m), 8.20 (1H, brs), 10.90 (1H, brs)

15 化合物 1 - 1 7 8

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 6.67-6.84 (1H, m), 7.19-7.53 (3H, m), 7.84-  
8.15 (4H, m), 10.84 (1H, s), 10.87 (1H, s)

化合物 1 - 1 7 9

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.43 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.30 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ),  
7.07-7.15 (1H, m), 7.19-7.28 (1H, m), 7.56-7.67 (2H, m), 7.70-7.77 (1H,  
m), 7.89 (1H, brs), 7.93-8.00 (1H, m), 8.00-8.15 (2H, m), 10.91 (1H, s)

化合物 1 - 1 8 0

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.43 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.30 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ),  
7.08-7.28 (2H, m), 7.60-7.72 (3H, m), 7.90 (1H, brs), 8.00-8.15 (3H, m),  
10.93 (1H, s)

化合物 1 - 1 8 1

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 4.00 (3H, s), 7.05-7.15 (1H, m), 7.40-7.45  
(1H, m), 7.68 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.97 (1H, brs), 8.02 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ),  
8.21 (1H, brs), 10.94 (1H, brs)



## 化合物 1 - 1 8 2

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.43 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.30 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 7.05-7.30 (2H, m), 7.50-7.75 (2H, m), 7.80-7.95 (2H, m), 8.00-8.15 (2H, m), 10.85 (1H, s)

## 5 化合物 1 - 1 8 3

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 7.50-7.75 (3H, m), 8.00-8.10 (2H, m), 8.20-8.30 (1H, m), 8.32 (1H, brs), 10.88 (1H, brs)

## 化合物 1 - 1 8 4

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 7.35-7.45 (1H, m), 7.55-7.85 (3H, m), 7.97 (1H, brs), 8.00-8.10 (1H, m), 8.23 (1H, brs), 8.30-8.40 (1H, m), 10.90 (1H, brs)

## 化合物 1 - 1 8 5

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 3.87 (3H, s), 6.95-7.15 (2H, m), 7.55-7.65 (1H, m), 7.70-7.90 (2H, m), 8.00-8.15 (2H, m), 8.25-8.35 (1H, m), 11.03 (1H, brs)

## 化合物 1 - 1 8 6

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 2.43 (3H, s), 7.22-7.33 (1H, m), 7.45-7.60 (3H, m), 7.75-7.86 (2H, m), 7.95 (1H, brs), 8.22 (1H, brs), 8.30-8.38 (1H, m), 11.07 (1H, s)

## 20 化合物 1 - 1 8 7

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 2.41 (3H, s), 7.22-7.35 (1H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.50-7.60 (1H, m), 7.85-8.05 (3H, m), 8.22 (1H, brs), 8.32-8.40 (1H, m), 11.08 (1H, s)

## 化合物 1 - 1 8 8

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 2.42 (3H, s), 7.40-7.55 (3H, m), 7.75-7.85 (3H, m), 8.02 (1H, brs), 8.25-8.35 (2H, m), 11.04 (1H, brs)

## 化合物 1 - 1 8 9

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.43 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.41 (3H, s), 4.29 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 7.05-7.30 (2H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.70-7.80 (1H, m),

7.85-8.00 (3H, m), 8.08 (1H, brs), 10.93 (1H, s)

化合物 1 - 1 9 0

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 2.41 (3H, s), 4.00 (3H, s), 7.10-7.15 (1H, m),  
7.41 (2H, d, J=8.0Hz), 7.50-7.55 (1H, m), 7.90 (2H, d, J=8.0Hz), 7.97  
5 (1H, brs), 8.22 (1H, brs), 10.95 (1H, brs)

化合物 1 - 1 9 1

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.6Hz), 2.71 (2H, q, J=7.6Hz),  
4.00 (3H, s), 7.05-7.20 (1H, m), 7.44 (2H, d, J=8.2Hz), 7.50-7.60 (1H,  
10 m), 7.92 (2H, d, J=8.2Hz), 7.97 (1H, brs), 8.21 (1H, brs), 10.95 (1H,  
brs)

化合物 1 - 1 9 2

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 4.89 (2H, s), 7.20-7.35 (1H, m), 7.50-7.70 (2H,  
m), 7.74 (1H, d, J=7.9Hz), 7.85-8.05 (2H, m), 8.09 (1H, s), 8.15-8.35  
(2H, m), 11.09 (1H, s)

15 化合物 1 - 1 9 3

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 4.87 (2H, s), 7.20-7.35 (1H, m), 7.50-7.60 (1H,  
m), 7.60-7.75 (2H, m), 7.90-8.05 (3H, m), 8.22 (1H, brs), 8.27-8.35 (1H,  
m), 11.09 (1H, s)

化合物 1 - 1 9 4

20 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 4.89 (2H, s), 7.55-7.85 (4H, m), 7.90-8.15 (3H,  
m), 8.36 (1H, brs), 10.98 (1H, brs)

化合物 1 - 1 9 5

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 4.87 (2H, s), 7.50-7.85 (4H, m), 7.95-8.05 (2H,  
m), 8.09 (1H, brs), 8.36 (1H, brs), 10.98 (1H, brs)

25 化合物 1 - 1 9 6

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 2.40 (3H, s), 4.90 (2H, s), 7.50-7.80 (3H, m),  
7.90-8.05 (3H, m), 8.08 (1H, s), 8.26 (1H, brs), 11.10 (1H, s)

化合物 1 - 1 9 7

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 2.40 (3H, s), 4.88 (2H, s), 7.50-7.75 (3H, m),

7.90-8.10 (4H, m), 8.26 (1H, brs), 11.10 (1H, s)

化合物 1-198

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 2.48 (3H, s), 4.89 (2H, s), 7.20 (1H, d, J=8.5Hz), 7.42 (1H, s), 7.55-7.80 (2H, m), 7.91 (1H, brs), 7.97 (1H, d, J=7.9Hz), 8.09 (1H, s), 8.15 (1H, d, J=7.9Hz), 8.18 (1H, brs), 11.10 (1H, s)

化合物 1-199

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 2.48 (3H, s), 4.87 (2H, s), 7.19 (1H, d, J=8.2Hz), 7.41 (1H, s), 7.66 (2H, d, J=8.2Hz), 7.91 (1H, brs), 8.01 (2H, d, J=8.2Hz), 8.10-8.30 (2H, m), 11.10 (1H, s)

化合物 1-200

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 2.50-2.60 (4H, m), 3.61 (2H, s), 3.75-3.85 (4H, m), 3.92 (3H, s), 5.73 (1H, brs), 6.50 (1H, brs), 6.95-7.10 (2H, m), 7.90-8.00 (1H, m), 8.05-8.25 (2H, m), 10.78 (1H, brs)

15 化合物 1-201

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.38 (3H, t, J=6.9Hz), 2.35-2.50 (4H, m), 3.54 (2H, s), 3.55-3.70 (4H, m), 4.16 (2H, q, J=6.9Hz), 7.10-7.25 (1H, m), 7.55-7.65 (1H, m), 7.85-8.05 (3H, m), 8.11 (1H, brs), 8.38 (1H, brs), 10.98 (1H, brs)

20 化合物 1-202

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 2.35-2.50 (4H, m), 3.55-3.70 (4H, m), 3.58 (2H, s), 5.27 (2H, brs), 7.25-7.55 (7H, m), 7.60-7.70 (1H, m), 7.85-8.10 (4H, m), 8.26 (1H, brs), 11.01 (1H, brs)

化合物 1-203

25 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 2.35-2.50 (4H, m), 3.57 (2H, s), 3.55-3.70 (4H, m), 5.27 (2H, s), 7.25-7.65 (7H, m), 7.85-8.05 (3H, m), 8.08 (1H, brs), 8.34 (1H, brs), 10.96 (1H, brs)

化合物 1-204

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 2.40-2.55 (4H, m), 2.48 (3H, s), 3.50-3.75 (6H,

m), 5.28 (2H, brs), 7.10-7.60 (8H, m), 7.80-8.35 (5H, m), 11.08 (1H, brs)

化合物 1-205

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 2.40-2.50 (4H, m), 3.55-3.70 (4H, m), 3.58 (2H, s), 3.87 (3H, s), 5.26 (2H, brs), 6.95-7.15 (2H, m), 7.25-7.55 (6H, m), 7.75-8.15 (4H, m), 8.25-8.35 (1H, m), 11.15 (1H, brs)

化合物 1-206

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 7.50-8.50 (8H, m), 10.92 (1H, brs)

化合物 1-207

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 2.48 (3H, s), 3.86 (3H, s), 7.10-7.30 (2H, m), 7.41 (1H, s), 7.45-7.60 (3H, m), 7.90 (1H, brs), 8.10-8.25 (2H, m), 11.10 (1H, s)

化合物 1-208

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 2.48 (3H, s), 3.86 (3H, s), 7.14 (2H, d, J=8.8Hz), 7.18 (1H, d, J=8.2Hz), 7.40 (1H, s), 7.88 (1H, brs), 7.97 (2H, d, J=8.8Hz), 8.15 (1H, brs), 8.21 (1H, d, J=8.2Hz), 11.02 (1H, s)

化合物 1-209

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 3.86 (3H, s), 7.20-7.35 (2H, m), 7.45-7.65 (4H, m), 7.96 (1H, brs), 8.22 (1H, brs), 8.29-8.39 (1H, m), 11.09 (1H, s)

化合物 1-210

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 3.86 (3H, s), 7.20-7.30 (1H, m), 7.45-7.65 (4H, m), 7.75-7.90 (1H, m), 8.09 (1H, brs), 8.37 (1H, brs), 10.97 (1H, brs)

化合物 1-211

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 3.87 (3H, s), 7.10-7.20 (2H, m), 7.50-7.65 (1H, m), 7.80-8.05 (3H, m), 8.06 (1H, brs), 8.33 (1H, brs), 10.90 (1H, brs)

化合物 1-212

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 2.40 (3H, s), 3.86 (3H, s), 7.20-7.30 (1H, m), 7.45-7.65 (4H, m), 7.90-8.10 (2H, m), 8.26 (1H, brs), 11.10 (1H, s)

化合物 1-213

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 3.86 (3H, s), 3.99 (3H, s), 7.05-7.15 (3H, m),  
7.50-7.55 (1H, m), 7.90-8.00 (3H, m), 8.20 (1H, brs), 10.89 (1H, brs)

化合物 1 - 2 1 4

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.32 (6H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 4.65-4.80 (1H, m),  
5 7.15-7.25 (1H, m), 7.35-7.60 (4H, m), 7.63-7.70 (1H, m), 7.90-8.10 (2H,  
m), 8.27 (1H, brs), 11.01 (1H, s)

化合物 1 - 2 1 5

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.01 (3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 1.70-1.85 (2H, dt,  
 $J=6.6, 7.6\text{Hz}$ ), 4.03 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 7.20-7.25 (1H, m), 7.35-7.60 (4H,  
10 m), 7.63-7.70 (1H, m), 7.90-8.10 (2H, m), 8.27 (1H, brs), 11.01 (1H, s)

化合物 1 - 2 1 6

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 7.23-7.33 (1H, m), 7.50-7.60 (1H, m), 7.65-  
7.80 (2H, m), 7.90-8.08 (3H, m), 8.15-8.30 (2H, m), 11.11 (1H, s)

化合物 1 - 2 1 7

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.43 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.30 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ),  
7.09-7.28 (2H, m), 7.55-7.68 (3H, m), 7.90 (1H, brs), 8.00-8.20 (3H, m),  
10.94 (1H, s)

化合物 1 - 2 1 8

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 4.00 (3H, s), 7.05-7.15 (1H, m), 7.35-7.45 (1H,  
20 m), 7.60 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.96 (1H, brs), 8.14 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 8.20  
(1H, brs), 10.94 (1H, brs)

化合物 1 - 2 1 9

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 3.33 (3H, s), 3.65-3.75 (2H, m), 4.15-4.25 (2H,  
m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.35-7.70 (5H, m), 7.90-8.10 (2H, m), 8.27 (1H,  
25 brs), 11.00 (1H, s)

化合物 1 - 2 2 0

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 3.31 (3H, s), 3.33 (3H, s), 3.65-3.75 (2H, m),  
4.10-4.30 (2H, m), 7.25 (1H, dd,  $J=2.2, 7.6\text{Hz}$ ), 7.35-7.75 (4H, m), 7.90-  
8.05 (2H, m), 8.26 (1H, brs), 11.00 (1H, s)

## 化合物 1 - 2 2 1

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.20-1.65 (6H, m), 1.75-1.90 (2H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 4.30-4.45 (1H, m), 5.69 (1H, brs), 6.41 (1H, brs), 7.05-7.65 (6H, m), 8.35-8.45 (1H, m), 10.82 (1H, brs)

## 5 化合物 1 - 2 2 2

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.20-1.65 (6H, m), 1.75-1.90 (2H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.51 (3H, s), 4.30-4.45 (1H, m), 5.55 (1H, brs), 6.36 (1H, brs), 7.05-7.30 (3H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.50-7.65 (2H, m), 8.50-8.60 (1H, m), 10.90 (1H, brs)

## 10 化合物 1 - 2 2 3

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.75-1.95 (2H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 3.55-3.70 (2H, m), 3.95-4.05 (2H, m), 4.55-4.70 (1H, m), 6.08 (1H, brs), 6.48 (1H, brs), 7.10-7.65 (6H, m), 8.30-8.45 (1H, m), 10.86 (1H, brs)

## 化合物 1 - 2 2 4

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.75-1.90 (2H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 2.51 (3H, s), 3.55-3.65 (2H, m), 3.95-4.05 (2H, m), 4.55-4.70 (1H, m), 5.60 (1H, brs), 6.39 (1H, brs), 7.10-7.30 (3H, m), 7.35-7.50 (1H, m), 7.55-7.65 (2H, m), 8.45-8.55 (1H, m), 10.94 (1H, brs)

## 化合物 1 - 2 2 5

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.80-2.15 (4H, m), 2.25-2.45 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.65-2.80 (2H, m), 4.40-4.55 (1H, m), 6.00 (1H, brs), 6.48 (1H, brs), 7.05-7.30 (2H, m), 7.35-7.65 (4H, m), 8.30-8.45 (1H, m), 10.85 (1H, brs)

## 化合物 1 - 2 2 6

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.60-1.75 (2H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.10-2.30 (5H, m), 2.55-2.75 (2H, m), 4.40-4.55 (1H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.40-7.60 (4H, m), 7.70-7.80 (1H, m), 8.00 (1H, brs), 8.15-8.35 (2H, m), 11.02 (1H, s)

MS (ESI,  $m/z$ ): 428 ( $M+H$ ) $^+$

## 化合物 1 - 2 2 7

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.80–2.15 (4H, m), 2.20–2.45 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.60–2.80 (2H, m), 4.40–4.50 (1H, m), 5.96 (1H, brs), 6.56 (1H, brs), 7.00–7.20 (2H, m), 7.35–7.65 (3H, m), 8.15–8.25 (1H, m), 10.81 (1H, brs)

化合物 1 – 2 2 8

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.80–2.10 (4H, m), 2.25–2.40 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.65–2.80 (2H, m), 4.40–4.50 (1H, m), 5.81 (1H, brs), 6.41 (1H, brs), 7.00–7.30 (3H, m), 7.35–7.65 (3H, m), 8.45–8.55 (1H, m), 10.92 (1H, brs)

化合物 1 – 2 2 9

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 3.23–3.36 (2H, m), 4.60–4.70 (2H, m), 6.95 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.53–7.63 (1H, m), 7.77–7.92 (3H, m), 8.05 (1H, brs), 8.33 (1H, brs), 10.85 (1H, s)

化合物 1 – 2 3 0

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 2.47 (3H, s), 6.17 (2H, s), 7.12 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.18 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.40 (1H, s), 7.48 (1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.58 (1H, dd,  $J=1.6, 8.2\text{Hz}$ ), 7.88 (1H, brs), 8.05–8.25 (2H, m), 10.95 (1H, s)

化合物 1 – 2 3 1

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.25 (3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.77 (2H, q,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 6.17 (2H, s), 7.05–7.15 (1H, m), 7.22 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.41 (1H, s), 7.49 (1H, s), 7.58 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.88 (1H, brs), 8.13 (1H, brs), 8.17 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 10.93 (1H, s)

化合物 1 – 2 3 2

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 2.39 (3H, s), 6.17 (2H, s), 7.05–7.20 (1H, m), 7.48 (1H, d,  $J=1.9\text{Hz}$ ), 7.52–7.60 (2H, m), 7.90–8.05 (2H, m), 8.24 (1H, brs), 10.95 (1H, s)

化合物 1 – 2 3 3

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 2.68 (3H, s), 7.35–7.45 (1H, m), 7.67 (1H, dd,  $J=4.1, 9.1\text{Hz}$ ), 7.87 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.93–8.10 (3H, m), 8.26 (1H, brs),



8.30 (1H, d, J=1.6Hz), 11.03 (1H, s)

化合物 1 - 2 3 4

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 3.92 (3H, s), 7.35-7.48 (1H, m), 7.64-7.95 (3H, m), 8.02 (1H, brs), 8.20-8.35 (3H, m), 8.55-8.65 (1H, m), 11.11 (1H, s)

5 化合物 1 - 2 3 5

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 5.43 (2H, s), 7.32-8.08 (10H, m), 8.22-8.35 (3H, m), 8.59-8.65 (1H, m), 11.12 (1H, s)

化合物 1 - 2 3 6

10  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 2.68 (3H, s), 7.35-7.45 (1H, m), 7.65-7.80 (1H, m), 7.90-8.00 (1H, m), 8.01 (1H, brs), 8.20-8.30 (3H, m), 8.27 (1H, brs), 8.55-8.60 (1H, m), 11.12 (1H, brs)

化合物 1 - 2 3 7

15  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 2.48 (3H, s), 2.68 (3H, s), 7.15-7.25 (1H, m), 7.40-7.45 (1H, m), 7.70-7.80 (1H, m), 7.91 (1H, brs), 8.10-8.15 (1H, m), 8.17 (1H, brs), 8.20-8.30 (2H, m), 8.50-8.60 (1H, m), 11.19 (1H, brs)

化合物 1 - 2 3 8

20  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 1.60-1.75 (2H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.20-2.35 (2H, m), 2.60-2.75 (2H, m), 3.50 (2H, s), 4.45-4.60 (1H, m), 7.20-7.70 (11H, m), 7.95-8.05 (1H, m), 8.02 (1H, brs), 8.30 (1H, brs), 10.98 (1H, brs)

化合物 1 - 2 3 9

25  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 1.60-1.75 (2H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.20-2.35 (2H, m), 2.60-2.75 (2H, m), 3.50 (2H, s), 4.45-4.60 (1H, m), 7.20-7.60 (10H, m), 7.70-7.80 (1H, m), 7.99 (1H, brs), 8.15-8.35 (2H, m), 11.01 (1H, s)

MS (ESI, m/z) : 504 (M+H)<sup>+</sup>

化合物 1 - 2 4 0

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 1.60-1.80 (2H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.20-2.35 (2H, m), 2.60-2.80 (2H, m), 3.50 (2H, s), 4.45-4.60 (1H, m), 7.20-

7.35 (6H, m), 7.40-7.65 (4H, m), 7.75-7.85 (1H, m), 8.07 (1H, brs), 8.33 (1H, brs), 10.92 (1H, brs)

化合物 1 - 2 4 1

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.60-1.75 (2H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.20-2.35 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.60-2.75 (2H, m), 3.50 (2H, s), 4.45-4.60 (1H, m), 7.15-7.60 (10H, m), 7.91 (1H, brs), 8.15-8.20 (1H, m), 8.19 (1H, brs), 11.06 (1H, brs)

化合物 1 - 2 4 2

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.43 (3H, t, J=7.0Hz), 4.29 (2H, q, J=7.0Hz), 7.05-7.50 (8H, m), 7.55-7.82 (4H, m), 7.90 (1H, brs), 8.08 (1H, brs), 10.93 (1H, s)

化合物 1 - 2 4 3

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.43 (3H, t, J=7.0Hz), 4.29 (2H, q, J=7.0Hz), 7.05-7.30 (7H, m), 7.40-7.52 (2H, m), 7.65-7.75 (1H, m), 7.90 (1H, brs), 8.00-8.15 (3H, m), 10.88 (1H, s)

化合物 1 - 2 4 4

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 2.47 (3H, s), 7.05-7.25 (4H, m), 7.31 (1H, dd, J=2.2, 8.2Hz), 7.35-7.50 (3H, m), 7.53-7.65 (2H, m), 7.70-7.80 (1H, m), 7.88 (1H, brs), 8.12 (1H, d, J=8.2Hz), 8.16 (1H, brs), 11.08 (1H, s)

化合物 1 - 2 4 5

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 2.48 (3H, s), 7.10-7.30 (6H, m), 7.35-7.55 (3H, m), 7.89 (1H, brs), 7.95-8.07 (2H, m), 8.10-8.25 (2H, m), 11.03 (1H, s)

化合物 1 - 2 4 6

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 2.48 (3H, s), 7.00-7.10 (2H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 7.35-7.55 (2H, m), 7.65-7.80 (2H, m), 7.90 (1H, brs), 7.90-8.00 (1H, m), 8.05-8.15 (1H, m), 8.18 (1H, brs), 8.45-8.55 (2H, m), 11.08 (1H, brs)

化合物 1 - 2 4 7

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 2.83 (4H, s), 7.50-7.80 (4H, m), 7.90-8.10 (3H,

m), 8.20-8.35 (2H, m), 11.03 (1H, s)

化合物 1-248

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 3.82 (2H, s), 7.25-7.45 (6H, m), 7.55-7.75 (2H, m), 7.86 (1H, brs), 8.08 (1H, brs), 10.25 (1H, brs)

5 化合物 1-249

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 3.82 (2H, s), 7.20-7.60 (7H, m), 7.94 (1H, brs), 8.16 (1H, brs), 10.27 (1H, s)

化合物 1-250

10  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.40-1.55 (3H, m), 3.95-4.10 (1H, m), 7.15-7.60 (7H, m), 7.93 (1H, brs), 8.15 (1H, brs), 10.26 (1H, brs)

化合物 1-251

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.85-2.00 (2H, m), 2.40-2.73 (4H, m), 7.15-7.40 (6H, m), 7.56-7.75 (2H, m), 7.88 (1H, brs), 8.11 (1H, brs), 10.10 (1H, s)

15 化合物 1-252

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.87-2.02 (2H, m), 2.40-2.73 (7H, m), 7.08-7.44 (7H, m), 7.78 (1H, brs), 7.88-7.96 (1H, m), 8.00 (1H, brs), 10.11 (1H, s)

化合物 1-253

20  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.60-1.70 (4H, m), 2.40-2.67 (4H, m), 7.11-7.41 (6H, m), 7.56-7.75 (2H, m), 7.88 (1H, brs), 8.11 (1H, brs), 10.10 (1H, s)

化合物 1-254

25  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.60-1.70 (4H, m), 2.40-2.67 (7H, m), 7.08-7.40 (7H, m), 7.77 (1H, brs), 7.86-7.94 (1H, m), 8.00 (1H, brs), 10.10 (1H, s)

化合物 1-255

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 3.77 (3H, s), 3.78 (2H, s), 6.80-7.05 (3H, m), 7.20-7.35 (2H, m), 7.55-7.75 (2H, m), 7.87 (1H, brs), 8.09 (1H, brs),

10.24 (1H, brs)

化合物 1 - 2 5 6

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 3.73 (2H, s), 3.74 (3H, s), 6.85-6.95 (2H, m),  
7.25-7.40 (3H, m), 7.55-7.75 (2H, m), 7.86 (1H, brs), 8.08 (1H, brs),

5 10.20 (1H, brs)

化合物 1 - 2 5 7

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.84-1.95 (2H, m), 2.35-2.55 (5H, m), 2.59 (2H,  
t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 3.71 (3H, s), 6.80-6.90 (2H, m), 7.10-7.20 (3H, m), 7.36  
(1H, s), 7.77 (1H, brs), 7.90 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 8.00 (1H, brs), 10.09

10 (1H, s)

化合物 1 - 2 5 8

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.86-1.98 (2H, m), 2.40-2.47 (5H, m), 2.59 (2H,  
t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.71 (3H, s), 3.74 (3H, s), 6.70-6.90 (3H, m), 7.10-7.20  
(1H, m), 7.36 (1H, s), 7.77 (1H, brs), 7.92 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 8.01 (1H,

15 brs), 10.10 (1H, s)

化合物 1 - 2 5 9

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 4.13 (2H, s), 6.89 (1H, s), 7.10-7.80 (7H, m),  
7.92 (1H, brs), 8.14 (1H, brs), 10.44 (1H, brs)

化合物 1 - 2 6 0

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 2.45 (3H, s), 4.12 (2H, s), 6.88 (1H, s),  
7.10-7.65 (6H, m), 7.80 (1H, brs), 7.88-7.96 (1H, m), 8.04 (1H, brs),  
10.43 (1H, brs)

化合物 1 - 2 6 1

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.92-2.03 (2H, m), 2.47-2.55 (2H, m), 2.89 (2H,  
t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 6.85-7.00 (2H, m), 7.30-7.40 (2H, m), 7.58-7.75 (2H, m),  
7.89 (1H, brs), 8.11 (1H, brs), 10.11 (1H, s)

化合物 1 - 2 6 2

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.90-2.04 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.47-2.53 (2H,  
m), 2.89 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 6.86-7.00 (2H, m), 7.13 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ),

7.30-7.40 (2H, m), 7.77 (1H, brs), 7.91 (1H, d, J=8.3Hz), 8.00 (1H, brs),  
10.11 (1H, s)

化合物 1 - 2 6 3

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.50 (3H, d, J=6.9Hz), 2.18 (3H, s), 5.22 (1H,  
5 q, J=6.9Hz), 7.50-7.65 (1H, m), 7.65-7.80 (1H, m), 8.07 (1H, brs), 8.29  
(1H, brs), 10.71 (1H, s)

化合物 1 - 2 6 4

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 3.45 (3H, s), 4.11 (2H, s), 7.50-7.65 (1H, m),  
7.90-8.10 (2H, m), 8.29 (1H, brs), 10.74 (1H, s)

10 化合物 1 - 2 6 5

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.60 (3H, d, J=6.7Hz), 5.10 (1H, q, J=6.7Hz),  
6.95-7.15 (3H, m), 7.25-7.40 (2H, m), 7.50-7.65 (1H, m), 7.80-7.95 (1H,  
m), 8.05 (1H, brs), 8.30 (1H, brs), 11.10 (1H, brs)

化合物 1 - 2 6 6

15 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 2.85-3.00 (2H, m), 4.25-4.40 (2H, m), 6.90-  
7.05 (2H, m), 7.20-7.70 (6H, m), 7.89 (1H, brs), 8.08 (1H, brs), 10.27  
(1H, brs)

化合物 1 - 2 6 7

20 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 2.85-3.00 (2H, m), 4.20-4.40 (2H, m), 6.90-  
7.05 (3H, m), 7.20-7.45 (3H, m), 7.65-7.80 (1H, m), 7.90-8.05 (1H, m),  
7.91 (1H, brs), 8.09 (1H, brs), 10.31 (1H, brs)

化合物 1 - 2 6 8

25 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 2.02-2.14 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.58-2.65 (2H,  
m), 3.98-4.10 (2H, m), 6.86-6.98 (3H, m), 7.08-7.38 (4H, m), 7.78 (1H,  
brs), 7.91 (1H, d, J=8.1Hz), 7.91 (1H, brs), 10.15 (1H, s)

化合物 1 - 2 6 9

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 2.03-2.13 (2H, m), 2.63 (2H, t, J=7.4Hz), 4.05  
(2H, t, J=6.4Hz), 6.87-7.00 (3H, m), 7.22-7.40 (3H, m), 7.57-7.77 (2H,  
m), 7.89 (1H, brs), 8.11 (1H, brs), 10.15 (1H, s)

## 化合物 1-270

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 2.92 (2H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 4.28 (2H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.95-7.05 (2H, m), 7.08-7.18 (2H, m), 7.30-7.40 (1H, m), 7.55-7.70 (2H, m), 7.91 (1H, brs), 8.11 (1H, brs), 10.28 (1H, s)

## 5 化合物 1-271

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 3.85 (3H, s), 4.22 (2H, s), 4.69 (2H, s), 6.90-7.00 (1H, m), 7.02-7.10 (1H, m), 7.28-7.42 (3H, m), 7.46-7.54 (2H, m), 7.82 (1H, brs), 7.97 (1H, brs), 8.30 (1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 10.98 (1H, s)

## 化合物 1-272

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 3.83 (3H, s), 4.05 (2H, s), 6.85-6.95 (1H, m), 7.00-7.10 (1H, m), 7.15-7.50 (5H, m), 7.77 (1H, brs), 7.85-8.00 (2H, m), 10.84 (1H, brs)

## 化合物 1-273

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 4.06 (2H, s), 7.15-7.60 (7H, m), 8.00 (1H, brs), 8.23 (1H, brs), 10.74 (1H, brs)

## 化合物 1-274

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 3.19-3.88 (8H, m), 7.36-7.48 (1H, m), 7.63-7.77 (3H, m), 7.88-8.16 (4H, m), 8.30 (1H, s), 11.03 (1H, s)

## 化合物 1-275

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 2.10-2.60 (7H, m), 3.10-3.80 (4H, m), 7.52-7.80 (4H, m), 7.95-8.15 (3H, m), 8.32 (1H, brs), 10.97 (1H, s)

MS (ESI,  $m/z$ ): 443 ( $M+H$ ) $^+$

## 化合物 1-276

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 2.15 (3H, s), 2.30-2.45 (4H, m), 2.90-3.05 (4H, m), 7.55-7.65 (1H, m), 7.70-7.80 (1H, m), 7.85-8.05 (2H, m), 8.06 (1H, brs), 8.25-8.40 (3H, m), 11.09 (1H, brs)

## 化合物 1-277

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 2.40-2.50 (4H, m), 2.90-3.05 (4H, m), 3.47 (2H, s), 7.15-7.35 (5H, m), 7.50-7.65 (1H, m), 7.70-7.80 (1H, m), 7.85-8.05

(2H, m), 8.06 (1H, brs), 8.25-8.40 (3H, m), 11.09 (1H, brs)

化合物 1-278

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 2.48 (3H, s), 7.15-7.45 (3H, m), 7.95 (1H, brs), 8.05-8.15 (1H, m), 8.22 (1H, brs), 8.80-8.90 (1H, m), 11.34 (1H, brs)

化合物 1-279

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 7.25-7.50 (2H, m), 7.60-7.75 (1H, m), 7.90-8.00 (1H, m), 8.02 (1H, brs), 8.35 (1H, brs), 8.80-8.95 (1H, m), 11.27 (1H, brs)

10 化合物 1-280

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 7.25-7.45 (2H, m), 7.60-7.70 (1H, m), 7.85-8.00 (3H, m), 8.00 (1H, brs), 8.26 (1H, brs), 10.94 (1H, brs)

化合物 1-281

15 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 6.85-6.95 (1H, m), 7.30-7.50 (2H, m), 7.60-7.70 (1H, m), 7.95-8.05 (2H, m), 8.28 (1H, brs), 11.00 (1H, brs)

化合物 1-282

20 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.26 (3H, t, J=7.6Hz), 2.47 (3H, s), 2.75 (2H, q, J=7.6Hz), 6.35-6.45 (1H, m), 7.18 (1H, d, J=8.2Hz), 7.24 (1H, d, J=3.5Hz), 7.39 (1H, s), 7.89 (1H, brs), 8.16 (1H, brs), 8.27 (1H, d, J=8.2Hz), 11.11 (1H, s)

化合物 1-283

25 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.20-1.30 (6H, m), 2.70-2.82 (4H, m), 6.41 (1H, d, J=3.2Hz), 7.21 (1H, dd, J=1.6, 8.2Hz), 7.25 (1H, d, J=3.2Hz), 7.40 (1H, s), 7.89 (1H, brs), 8.14 (1H, brs), 8.29 (1H, d, J=8.2Hz), 11.10 (1H, s)

化合物 1-284

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.20-1.30 (9H, m), 2.75 (2H, q, J=7.6Hz), 3.00-3.15 (1H, m), 6.35-6.45 (1H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.90 (1H, brs), 8.12 (1H, brs), 8.29 (1H, d, J=8.5Hz), 11.08 (1H, s)



## 化合物 1 - 2 8 5

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.27 (3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 1.36 (9H, s), 2.76 (2H, q,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 6.42 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.26 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.44 (1H, dd,  $J=1.9, 8.5\text{Hz}$ ), 7.48 (1H, d,  $J=1.9\text{Hz}$ ), 7.93 (1H, brs), 8.13 (1H, brs),  
5 8.30 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 11.10 (1H, s)

## 化合物 1 - 2 8 6

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.27 (3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.76 (2H, q,  $J=7.6\text{Hz}$ ),  
6.40-6.45 (1H, m), 7.29 (1H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 7.70 (1H, dd,  $J=1.3, 8.5\text{Hz}$ ),  
7.97 (1H, s), 8.10 (1H, brs), 8.33 (1H, brs), 8.55 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ),  
10 11.02 (1H, s)

## 化合物 1 - 2 8 7

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.26 (3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 1.37 (3H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ),  
2.75 (2H, q,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 4.13 (2H, q,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 6.41 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ),  
6.96 (1H, dd,  $J=2.2, 8.8\text{Hz}$ ), 7.06 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.24 (1H, d,  
15  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.84 (1H, brs), 8.03 (1H, brs), 8.31 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 11.18  
(1H, s)

## 化合物 1 - 2 8 8

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.34 (3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.79 (2H, q,  $J=7.6\text{Hz}$ ),  
5.67 (1H, brs), 6.15-6.25 (1H, m), 6.34 (1H, brs), 7.20-7.30 (2H, m),  
20 8.55-8.65 (1H, m), 10.80 (1H, brs)

## 化合物 1 - 2 8 9

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.26 (3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.30-2.45 (3H, m), 2.75  
(2H, q,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 6.42 (1H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 7.26 (1H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 7.54 (1H,  
d,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 7.97 (1H, brs), 8.10 (1H, d,  $J=10.4\text{Hz}$ ), 8.25 (1H, brs),  
25 11.13 (1H, s)

## 化合物 1 - 2 9 0

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.26 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.75 (2H, q,  $J=7.5\text{Hz}$ ),  
3.99 (3H, s), 6.35-6.45 (1H, m), 7.05-7.30 (1H, m), 7.60-7.70 (1H, m),  
7.99 (1H, brs), 8.23 (1H, brs), 11.03 (1H, brs)

## 化合物 1-291

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.34 (9H, s), 6.41 (1H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 7.26 (1H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 7.55-7.70 (1H, m), 8.04-8.10 (1H, m), 8.19 (1H, brs), 8.41 (1H, brs), 11.30 (1H, s)

## 5 化合物 1-292

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 0.82-0.95 (3H, m), 1.27-1.39 (4H, m), 1.62-1.75 (2H, m), 2.73 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 6.43 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.22-7.46 (2H, m), 7.60-7.70 (1H, m), 8.00 (1H, brs), 8.08-8.16 (1H, m), 8.27 (1H, brs), 11.03 (1H, s)

## 10 化合物 1-293

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 0.82-0.95 (3H, m), 1.25-1.40 (4H, m), 1.60-1.80 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.72 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 6.42 (1H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 7.13-7.30 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.88 (1H, brs), 8.15 (1H, brs), 8.27 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 11.07 (1H, s)

## 15 化合物 1-294

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 2.00 (3H, s), 2.32 (3H, s), 7.09-7.72 (3H, m), 7.92-8.40 (3H, m), 10.95 (1H, s)

## 化合物 1-295

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 2.00 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.47 (3H, s), 7.11-7.20 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.85 (1H, brs), 8.14 (1H, brs), 8.26 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 10.98 (1H, s)

## 化合物 1-296

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3+\text{MeOD-d}_4$ )  $\delta$  ppm : 4.67 (2H, s), 6.55-6.60 (1H, m), 7.15-7.30 (2H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 8.25-8.35 (1H, m)

## 25 化合物 1-297

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 4.93 (2H, s), 6.81 (1H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 7.34 (1H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 7.43 (1H, dd,  $J=1.9, 9.1\text{Hz}$ ), 7.75 (1H, d,  $J=1.9\text{Hz}$ ), 8.00 (1H, brs), 8.20-8.35 (2H, m), 11.07 (1H, s)

## 化合物 1-298

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 4.93 (2H, s), 6.82 (1H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 7.36 (1H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 7.55-7.65 (1H, m), 7.80-7.90 (1H, m), 8.08 (1H, brs), 8.36 (1H, brs), 11.00 (1H, s)

化合物 1 - 2 9 9

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 0.85-1.07 (4H, m), 2.04-2.15 (1H, m), 6.35-6.46 (1H, m), 7.18-7.28 (1H, m), 7.33-7.49 (1H, m), 7.57-7.70 (1H, m), 7.94-8.39 (3H, m), 11.08 (1H, s)

化合物 1 - 3 0 0

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 0.90-1.09 (4H, m), 2.05-2.17 (1H, m), 6.39-6.46 (1H, m), 7.20-7.33 (2H, m), 7.48-7.60 (1H, m), 8.00 (1H, brs), 8.24 (1H, brs), 8.43-8.50 (1H, m), 11.14 (1H, s)

化合物 1 - 3 0 1

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 0.90-1.09 (4H, m), 2.06-2.18 (1H, m), 6.38-6.47 (1H, m), 7.21-7.30 (1H, m), 7.66-7.76 (1H, m), 8.06-8.33 (3H, m), 11.03 (1H, s)

化合物 1 - 3 0 2

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 0.90-1.05 (4H, m), 2.05-2.15 (1H, m), 3.86 (3H, s), 6.42 (1H, d,  $J=3.4\text{Hz}$ ), 6.95-7.10 (2H, m), 7.22 (1H, d,  $J=3.4\text{Hz}$ ), 7.90 (1H, brs), 8.06 (1H, brs), 8.34 (1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 11.19 (1H, s)

20 化合物 1 - 3 0 3

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 2.25 (6H, s), 2.47 (3H, s), 3.60 (2H, s), 6.55-6.65 (1H, m), 7.15-7.20 (1H, m), 7.25-7.45 (2H, m), 7.90 (1H, brs), 8.16 (1H, brs), 8.20-8.30 (1H, m), 11.08 (1H, brs)

化合物 1 - 3 0 4

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 2.56 (3H, s), 7.35-7.70 (4H, m), 8.00-8.10 (1H, m), 8.11 (1H, brs), 8.35 (1H, brs), 11.38 (1H, brs)

化合物 1 - 3 0 5

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.40-1.75 (8H, m), 3.35-3.45 (4H, m), 7.30-7.75 (4H, m), 8.00-8.10 (1H, m), 8.10 (1H, brs), 8.35 (1H, brs), 11.27

(1H, brs)

化合物 1-306

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>+MeOD-d<sub>4</sub>) δ ppm : 2.32 (3H, s), 2.50-2.60 (4H, m), 3.35-3.45 (4H, m), 7.00-7.10 (1H, m), 7.15 (1H, d, J=3.7Hz), 7.36 (1H, d, J=3.7Hz), 8.05-8.15 (1H, m)

化合物 1-307

MS (ESI, m/z): 428 (M+H)<sup>+</sup>

化合物 1-308

MS (ESI, m/z): 476 (M+H)<sup>+</sup>

10 化合物 1-309

MS (ESI, m/z): 490 (M+H)<sup>+</sup>

化合物 1-310

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 7.35-7.70 (7H, m), 8.05-8.20 (2H, m), 8.13 (1H, brs), 8.36 (1H, brs), 11.39 (1H, brs)

15 化合物 1-311

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 7.35-7.70 (6H, m), 7.85-7.95 (1H, m), 8.00-8.20 (3H, m), 8.35 (1H, brs), 11.39 (1H, brs)

化合物 1-312

20 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 7.05-7.25 (3H, m), 7.30-7.70 (3H, m), 7.90-8.00 (2H, m), 8.10-8.20 (2H, m), 8.36 (1H, brs), 11.40 (1H, brs)

化合物 1-313

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 2.48 (3H, s), 7.15-7.75 (7H, m), 7.85-8.45 (4H, m), 11.45 (1H, brs)

化合物 1-314

25 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 2.48 (3H, s), 7.15-7.25 (1H, m), 7.35-7.60 (5H, m), 7.85-8.05 (3H, m), 8.24 (1H, brs), 8.25-8.35 (1H, m), 11.45 (1H, brs)

化合物 1-315

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 2.48 (3H, s), 7.15-7.25 (1H, m), 7.30-7.35 (1H,

m), 7.40-7.50 (2H, m), 7.55-7.65 (2H, m), 7.90-8.00 (2H, m), 8.03 (1H, brs), 8.25 (1H, brs), 8.25-8.35 (1H, m), 11.46 (1H, brs)

化合物 1 - 3 1 6

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 4.83 (2H, s), 7.30 (1H, d, J=4.0Hz), 7.45-7.70  
5 (4H, m), 7.91 (1H, d, J=7.6Hz), 7.95-8.05 (2H, m), 8.17 (1H, brs), 8.40 (1H, brs), 11.31 (1H, s)

MS (ESI, m/z): 431 (M+H)<sup>+</sup>

化合物 1 - 3 1 7

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 2.48 (3H, s), 3.97 (3H, s), 7.05-7.25 (4H, m),  
10 7.35-7.50 (3H, m), 8.00-8.10 (2H, m), 8.34 (1H, brs), 8.30-8.40 (1H, m), 11.52 (1H, brs)

化合物 1 - 3 1 8

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 2.48 (3H, s), 3.84 (3H, s), 7.00-7.25 (4H, m),  
15 7.35-7.45 (2H, m), 7.80-7.95 (2H, m), 8.02 (1H, brs), 8.24 (1H, brs), 8.30-8.40 (1H, m), 11.48 (1H, brs)

化合物 1 - 3 1 9

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 3.98 (3H, s), 7.05-7.25 (3H, m), 7.35-7.50 (3H, m),  
7.60-7.70 (1H, m), 8.00-8.10 (1H, m), 8.17 (1H, brs), 8.20-8.25 (1H, m), 8.37 (1H, brs), 11.47 (1H, brs)

20 化合物 1 - 3 2 0

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 3.87 (3H, s), 6.95-7.05 (1H, m), 7.25-7.70 (7H, m),  
8.14 (1H, brs), 8.20-8.30 (1H, m), 8.37 (1H, brs), 11.51 (1H, brs)

化合物 1 - 3 2 1

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 3.84 (3H, s), 7.05-7.15 (3H, m), 7.40-7.50 (1H, m),  
25 7.60-7.70 (1H, m), 7.80-7.90 (3H, m), 8.14 (1H, brs), 8.20-8.25 (1H, m), 8.36 (1H, brs), 11.42 (1H, brs)

化合物 1 - 3 2 2

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 7.30-7.70 (5H, m), 7.90-8.05 (2H, m), 8.10-8.20 (1H, m),  
8.12 (1H, brs), 8.34 (1H, brs), 8.65-8.70 (1H, m), 11.43

(1H, brs)

化合物 1-323

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 7.35-7.70 (5H, m), 8.15 (1H, brs), 8.15-8.35 (1H, m), 8.35 (1H, brs), 8.55-8.65 (1H, m), 9.15-9.25 (1H, m), 11.52 (1H, brs)

化合物 1-324

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 7.35-7.90 (7H, m), 8.10-8.20 (1H, m), 8.35 (1H, brs), 8.65-8.75 (2H, m), 11.51 (1H, brs)

化合物 1-325

10 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.48 (3H, s), 7.15-7.25 (1H, m), 7.35-7.60 (3H, m), 7.80-7.90 (2H, m), 8.05 (1H, brs), 8.24 (1H, brs), 8.25-8.40 (1H, m), 8.65-8.75 (2H, m), 11.58 (1H, brs)

化合物 1-326

MS (ESI, m/z): 382 (M-H)-

15 化合物 1-327

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.00-3.13 (4H, m), 6.39 (1H, d, J=3.5Hz), 7.14-7.70 (8H, m), 8.00-8.16 (2H, m), 8.32 (1H, brs), 11.13 (1H, s)

化合物 1-328

20 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.47 (3H, s), 3.00-3.10 (4H, m), 6.38 (1H, d, J=3.5Hz), 7.13-7.33 (7H, m), 7.40 (1H, s), 7.93 (1H, brs), 8.14-8.32 (2H, m), 11.17 (1H, s)

化合物 1-329

25 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.47 (3H, s), 2.99 (4H, s), 3.80 (3H, s), 6.30-6.44 (1H, m), 6.79-7.02 (2H, m), 7.10-7.45 (5H, m), 7.80-8.35 (3H, m), 11.12 (1H, s)

化合物 1-330

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.47 (3H, s), 2.95-3.15 (4H, m), 3.71 (3H, s), 6.33-6.44 (1H, m), 6.66-6.90 (3H, m), 7.09-7.45 (4H, m), 7.80-8.35 (3H, m), 11.16 (1H, s)

## 化合物 1 - 3 3 1

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 2.47 (3H, s), 2.90-3.10 (4H, m), 3.70 (3H, s), 6.30-6.45 (1H, m), 6.73-7.45 (7H, m), 7.80-8.35 (3H, m), 11.15 (1H, s)

## 化合物 1 - 3 3 2

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 2.99 (4H, s), 3.81 (3H, s), 6.33-6.42 (1H, m), 6.80-7.03 (2H, m), 7.10-7.70 (5H, m), 8.01 (1H, brs), 8.07-8.16 (1H, m), 8.27 (1H, brs), 11.07 (1H, s)

## 化合物 1 - 3 3 3

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 2.90-3.15 (4H, m), 3.71 (3H, s), 6.39 (1H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 6.70-6.90 (3H, m), 7.10-7.73 (4H, m), 8.03 (1H, brs), 8.08-8.17 (1H, m), 8.28 (1H, brs), 11.11 (1H, s)

## 化合物 1 - 3 3 4

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 2.90-3.10 (4H, m), 3.70 (3H, s), 6.37 (1H, d,  $J=3.3\text{Hz}$ ), 6.75-6.90 (2H, m), 7.10-7.73 (5H, m), 8.03 (1H, brs), 8.08-8.17 (1H, m), 8.28 (1H, brs), 11.10 (1H, s)

## 化合物 1 - 3 3 5

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 7.40-7.50 (1H, m), 7.70-7.80 (2H, m), 7.95 (1H, brs), 8.10-8.30 (3H, m), 8.50-8.60 (1H, m), 8.75-8.80 (1H, m), 12.09 (1H, brs)

## 20 化合物 1 - 3 3 6

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 7.50-7.80 (2H, m), 8.03 (1H, brs), 8.05-8.30 (3H, m), 8.35 (1H, brs), 8.70-8.85 (1H, m), 12.05 (1H, brs)

## 化合物 1 - 3 3 7

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 3.87 (3H, s), 6.95-7.05 (1H, m), 7.09 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 7.60-7.90 (2H, m), 8.00 (1H, brs), 8.05-8.20 (1H, m), 8.24 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.46 (1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 8.77 (1H, d,  $J=4.3\text{Hz}$ ), 12.11 (1H, s)

## 化合物 1 - 3 3 8

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 4.00 (3H, s), 7.10-7.20 (1H, m), 7.70-7.75 (1H, m), 7.75-7.85 (1H, m), 7.91 (1H, brs), 8.05-8.15 (1H, m), 8.15-8.30 (2H,



m), 8.75-8.80 (1H, m), 12.03 (1H, brs)

化合物 1 - 3 3 9

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 2.62 (3H, s), 7.55-7.65 (2H, m), 7.95-8.10 (3H, m), 8.15-8.25 (1H, m), 8.35 (1H, brs), 12.26 (1H, brs)

5 化合物 1 - 3 4 0

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.30-1.40 (3H, m), 4.35-4.50 (2H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.60-7.75 (1H, m), 7.85-7.95 (1H, m), 8.00 (1H, brs), 8.15-8.35 (2H, m), 8.80-8.85 (1H, m), 10.90 (1H, s)

化合物 1 - 3 4 1

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 3.87 (3H, s), 6.99 (1H, dd,  $J=2.2$ , 8.8Hz), 7.11 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.15-7.35 (4H, m), 7.40-7.55 (2H, m), 7.88 (1H, brs), 8.07 (1H, brs), 8.12 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.38 (1H, dd,  $J=2.5$ , 8.8Hz), 8.76 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 11.05 (1H, s)

化合物 1 - 3 4 2

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.43 (3H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 4.29 (2H, q,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 7.05-7.35 (6H, m), 7.40-7.65 (3H, m), 7.91 (1H, brs), 8.08 (1H, brs), 8.40 (1H, dd,  $J=2.5$ , 8.5Hz), 8.78 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 10.83 (1H, s)

化合物 1 - 3 4 3

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 2.48 (3H, s), 7.15-7.35 (5H, m), 7.38-7.55 (3H, m), 7.88 (1H, brs), 8.07 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 8.14 (1H, brs), 8.39 (1H, dd,  $J=2.5$ , 8.2Hz), 8.70-8.80 (1H, m), 10.97 (1H, s)

化合物 1 - 3 4 4

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.25 (3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.77 (2H, q,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.15-7.35 (5H, m), 7.40-7.50 (3H, m), 7.89 (1H, brs), 8.07 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 8.12 (1H, brs), 8.39 (1H, dd,  $J=2.5$ , 8.5Hz), 8.77 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 10.96 (1H, s)

化合物 1 - 3 4 5

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 7.15-7.35 (4H, m), 7.40-7.55 (2H, m), 7.80-7.90 (1H, m), 7.99 (1H, brs), 8.10-8.20 (1H, m), 8.23 (1H, brs), 8.35-

8.45 (1H, m), 8.70-8.80 (1H, m), 10.95 (1H, brs)

化合物 1 - 3 4 6

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 7.15-7.35 (4H, m), 7.40-7.65 (3H, m), 7.70 (1H, dd, J=2.2, 8.8Hz), 8.07 (1H, brs), 8.33 (1H, brs), 8.40 (1H, dd, J=2.5, 8.8Hz), 8.77 (1H, d, J=2.5Hz), 10.87 (1H, s)

化合物 1 - 3 4 7

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 2.39 (3H, s), 7.15-7.35 (4H, m), 7.40-7.60 (3H, m), 7.87 (1H, d, J=10.1Hz), 7.97 (1H, brs), 8.23 (1H, brs), 8.39 (1H, dd, J=2.2, 8.5Hz), 8.76 (1H, d, J=2.2Hz), 10.97 (1H, s)

10 化合物 1 - 3 4 8

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 4.00 (3H, s), 7.05-7.55 (8H, m), 7.95 (1H, brs), 8.17 (1H, brs), 8.35-8.45 (1H, m), 8.70-8.80 (1H, m), 10.88 (1H, brs)

化合物 1 - 3 4 9

15 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 7.25-7.50 (6H, m), 7.60-7.75 (1H, m), 7.86 (1H, dd, J=2.8, 9.1Hz), 7.97 (1H, brs), 8.22 (1H, brs), 8.43 (1H, dd, J=2.5, 8.5Hz), 8.74 (1H, d, J=2.5Hz), 10.88 (1H, s)

化合物 1 - 3 5 0

20 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 7.00-7.33 (4H, m), 7.35-7.55 (2H, m), 7.63-7.73 (1H, m), 7.87 (1H, dd, J=2.8, 9.1Hz), 7.98 (1H, brs), 8.24 (1H, brs), 8.42 (1H, brs), 8.79 (1H, d, J=2.2Hz), 10.91 (1H, s)

化合物 1 - 3 5 1

25 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 7.15-7.45 (6H, m), 7.60-7.70 (1H, m), 7.87 (1H, dd, J=2.5, 9.5Hz), 7.98 (1H, brs), 8.23 (1H, brs), 8.35-8.45 (1H, m), 8.76 (1H, d, J=2.5Hz), 10.90 (1H, s)

化合物 1 - 3 5 2

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 7.10-7.25 (1H, m), 7.30-7.55 (4H, m), 7.67 (1H, dd, J=4.1, 8.8Hz), 7.85 (1H, dd, J=2.5, 9.1Hz), 7.98 (1H, brs), 8.25 (1H, brs), 8.43 (1H, dd, J=2.2, 8.8 Hz), 8.74 (1H, dd, J=2.2 Hz), 10.88 (1H,

s)

化合物 1-353

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 7.30-7.55 (4H, m), 7.68 (1H, dd,  $J=4.1, 9.1$  Hz), 7.83 (1H, dd,  $J=2.5, 9.1$  Hz), 7.98 (1H, brs), 8.24 (1H, brs), 8.48  
5 (1H, dd,  $J=2.2, 8.5$  Hz), 8.74 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 10.88 (1H, s)

化合物 1-354

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.15 (6H, d,  $J=6.9$  Hz), 2.95-3.10 (1H, m),  
7.05-7.13 (1H, m), 7.15-7.33 (3H, m), 7.35-7.50 (2H, m), 7.67 (1H, dd,  
 $J=4.1, 9.1$  Hz), 7.86 (1H, dd,  $J=2.5, 9.1$  Hz), 7.97 (1H, brs), 8.22 (1H,  
10 brs), 8.39 (1H, dd,  $J=2.5, 8.5$  Hz), 8.75 (1H, d,  $J=2.5$  Hz), 10.87 (1H, s)

化合物 1-355

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.24 (6H, d,  $J=6.9$  Hz), 2.85-3.05 (1H, m),  
7.05-7.25 (3H, m), 7.30-7.45 (3H, m), 7.60-7.70 (1H, m), 7.88 (1H, dd,  
 $J=2.8, 9.1$  Hz), 7.98 (1H, brs), 8.24 (1H, brs), 8.38 (1H, dd,  $J=2.5,$   
15 8.8 Hz), 8.76 (1H, d,  $J=2.5$  Hz), 10.90 (1H, s)

化合物 1-356

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 2.10 (3H, s), 7.05-7.30 (4H, m), 7.35-7.45 (1H,  
m), 7.67 (1H, dd,  $J=4.1, 9.1$  Hz), 7.86 (1H, dd,  $J=2.8, 9.1$  Hz), 7.99 (1H,  
brs), 8.25 (1H, brs), 8.40 (1H, dd,  $J=2.5, 8.8$  Hz), 8.73 (1H, d,  $J=2.5$  Hz),  
20 10.88 (1H, s)

化合物 1-357

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 4.80 (2H, s), 7.15-7.75 (7H, m), 8.04 (1H,  
brs), 8.30 (1H, brs), 8.35-8.45 (1H, m), 8.75-8.85 (1H, m), 10.86 (1H,  
brs)

25 化合物 1-358

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 3.71 (3H, s), 6.95-7.45 (6H, m), 7.67 (1H, dd,  
 $J=4.1, 9.1$  Hz), 7.87 (1H, dd,  $J=2.8, 9.1$  Hz), 7.97 (1H, brs), 8.23 (1H,  
brs), 8.36 (1H, dd,  $J=2.2, 8.5$  Hz), 8.71 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 10.87 (1H, s)

化合物 1-359

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 3.77 (3H, s), 6.70–7.00 (3H, m), 7.20 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.30–7.50 (2H, m), 7.60–7.75 (1H, m), 7.80–7.92 (1H, m), 7.98 (1H, brs), 8.23 (1H, brs), 8.39 (1H, dd,  $J=1.9, 8.5\text{Hz}$ ), 8.79 (1H, s), 10.90 (1H, s)

5 化合物 1 – 3 6 0

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 3.79 (3H, s), 6.95–7.05 (2H, m), 7.10–7.20 (3H, m), 7.35–7.45 (1H, m), 7.63–7.70 (1H, m), 7.85–7.93 (1H, m), 7.98 (1H, brs), 8.23 (1H, brs), 8.37 (1H, dd,  $J=2.5, 8.8\text{Hz}$ ), 8.76 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 10.89 (1H, s)

10 化合物 1 – 3 6 1

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 3.73 (3H, s), 6.75–6.90 (1H, m), 7.05–7.30 (3H, m), 7.35–7.45 (1H, m), 7.67 (1H, dd,  $J=4.1, 9.1\text{Hz}$ ), 7.87 (1H, dd,  $J=2.5, 9.1\text{Hz}$ ), 7.97 (1H, brs), 8.23 (1H, brs), 8.36 (1H, dd,  $J=2.5, 8.8\text{Hz}$ ), 8.71 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 10.86 (1H, s)

15 化合物 1 – 3 6 2

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 7.30–7.47 (2H, m), 7.48–7.60 (1H, m), 7.60–7.80 (2H, m), 7.86 (1H, dd,  $J=2.5, 9.1\text{Hz}$ ), 7.98 (1H, brs), 8.24 (1H, brs), 8.44 (1H, dd,  $J=2.5, 8.5\text{Hz}$ ), 8.47–8.58 (2H, m), 8.76 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 10.91 (1H, s)

20 化合物 1 – 3 6 3

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 2.16 (3H, s), 7.45–7.60 (2H, m), 7.93 (1H, brs), 8.14 (1H, brs), 10.08 (1H, brs)

化合物 1 – 3 6 4

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.13 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.46 (2H, q,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.45–7.65 (2H, m), 7.92 (1H, brs), 8.19 (1H, brs), 10.09 (1H, s)

化合物 1 – 3 6 5

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.18 (6H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.65–2.80 (1H, m), 7.45–7.70 (2H, m), 7.95 (1H, brs), 8.19 (1H, brs), 10.15 (1H, s)

MS (ESI,  $m/z$ ): 283 ( $M+H$ ) $^+$

## 化合物 1-366

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 1.28 (9H, s), 7.50-7.60 (1H, m), 7.80-7.90 (1H, m), 8.03 (1H, brs), 8.29 (1H, brs), 10.43 (1H, s)

## 化合物 1-367

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 4.29 (2H, s), 7.45-7.62 (2H, m), 8.02 (1H, brs), 8.25 (1H, brs), 10.65 (1H, s)

## 化合物 1-368

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 1.70-1.80 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.40-2.60 (2H, m), 3.59 (2H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 7.45-7.60 (2H, m), 7.94 (1H, brs),  
10 8.16 (1H, brs), 10.10 (1H, s)

## 化合物 1-369

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 1.40-1.55 (2H, m), 1.60-1.75 (2H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 2.46 (2H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 3.55 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 7.45-7.60 (2H, m), 7.93 (1H, brs), 8.15 (1H, brs), 10.09 (1H, s)

## 15 化合物 1-370

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 3.08 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.59 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 6.90-7.05 (1H, m), 7.10-7.75 (7H, m), 7.80-8.35 (4H, m), 8.75-8.90 (1H, m), 10.90 (1H, s)

## 20 実施例 3

6-メトキシ-3-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイルアミノ]ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 2-1)

3-(3-クロロメチルベンゾイルアミノ)-6-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 1-57, 73mg) のテトラヒドロフラン(1mL)溶液に、  
25 トリエチルアミン(0.035mL)と4-フェニルピペラジン(76mg)を加え、60℃にて一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、析出物を濾別して、表題化合物(67mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 2.50-2.60 (4H, m), 3.10-3.20 (4H, m), 3.30 (2H, s), 3.87 (3H, s), 6.70-6.80 (1H, m), 6.85-7.15 (6H, m), 7.55-7.70 (2H,

m), 7.75-8.15 (4H, m), 8.20-8.30 (1H, m), 11.19 (1H, brs)

3-(3-クロロメチルベンゾイルアミノ)-6-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 1-57)、および 4-フェニルピペラジンの代わり  
5 に対応するベンジルハライドまたは 2-クロロメチルフラン、およびアミンもしくはチオールを用い、実施例 3 と同様の方法により、化合物 2-2~2-145 を合成した。これらを表 3 に示した。

〔表 3〕

化合物 No.	構造式	化合物 No.	構造式
2-1		2-9	
2-2		2-10	
2-3		2-11	
2-4		2-12	
2-5		2-13	
2-6		2-14	
2-7		2-15	
2-8		2-16	



表 3 (続き)

化合物 No.	構造式	化合物 No.	構造式
2-17		2-25	
2-18		2-26	
2-19		2-27	
2-20		2-28	
2-21		2-29	
2-22		2-30	
2-23		2-31	
2-24		2-32	

表 3 (続き)

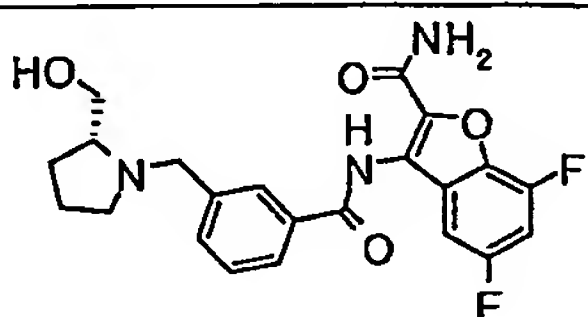
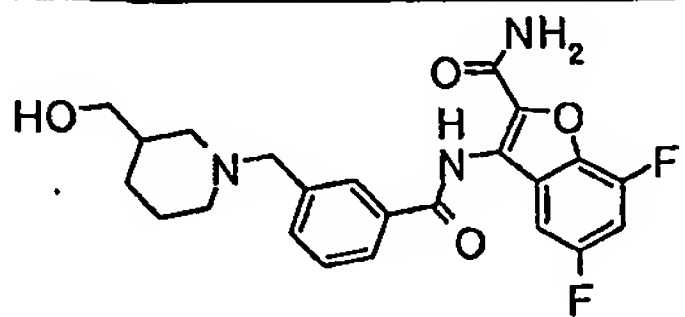
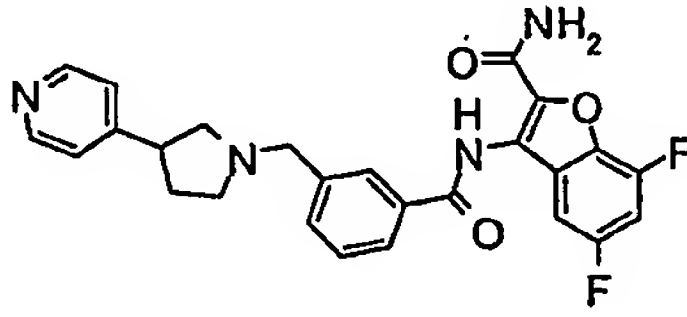
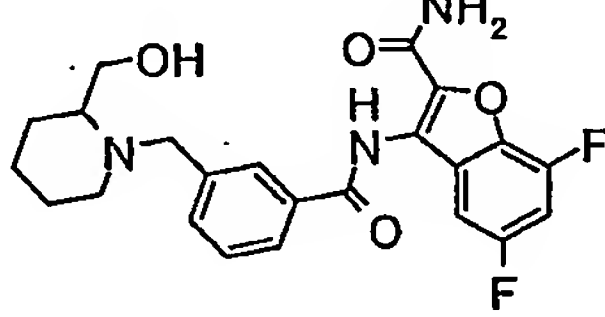
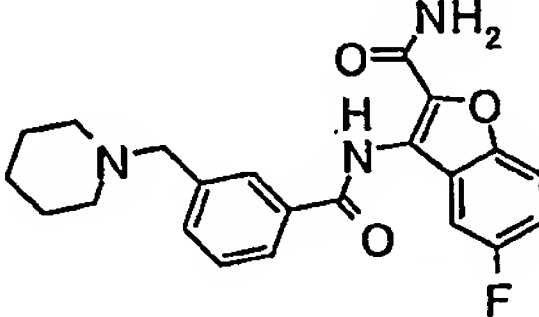
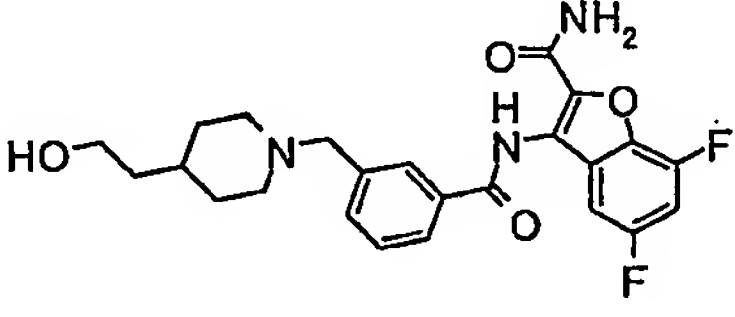
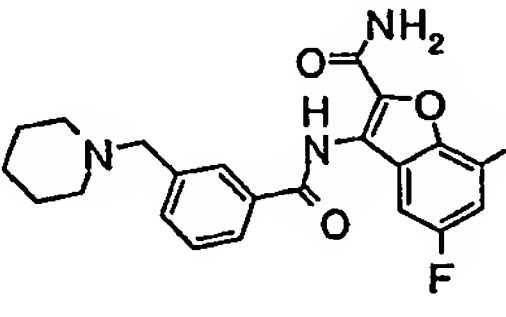
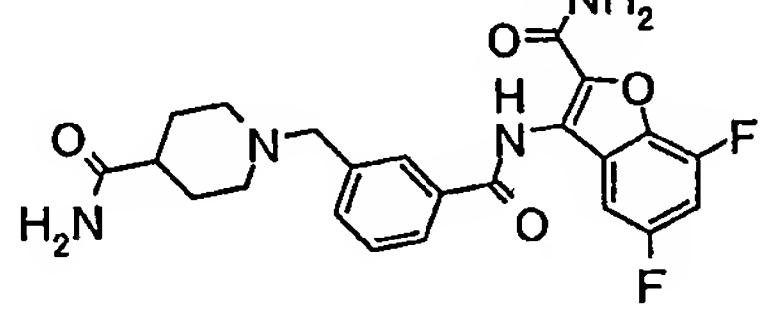
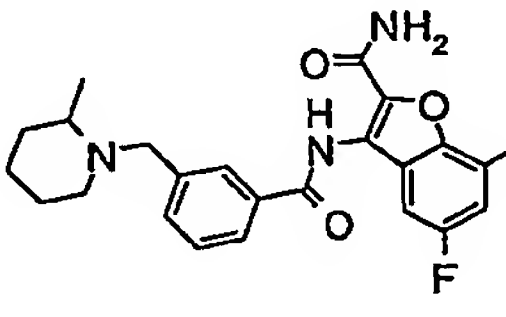
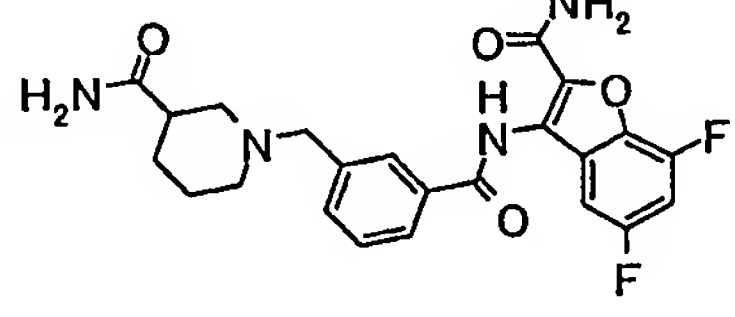
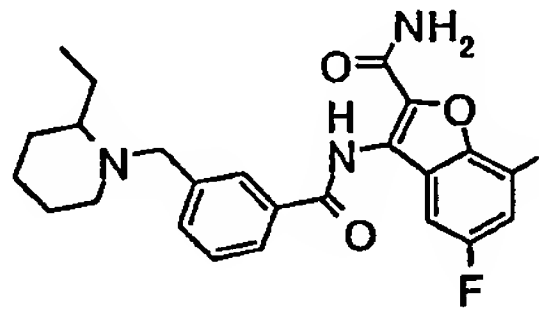
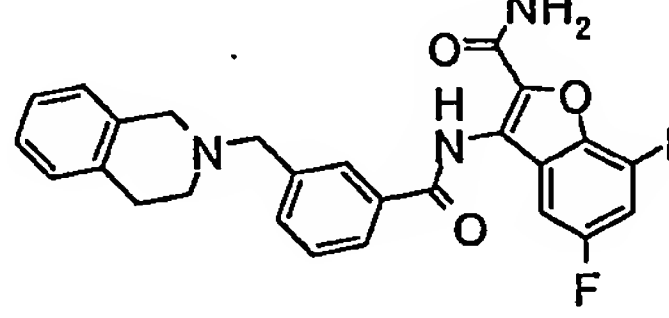
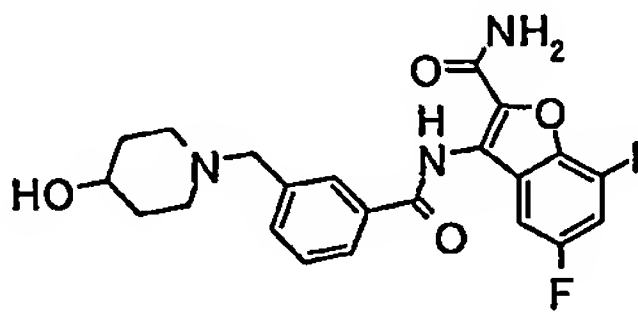
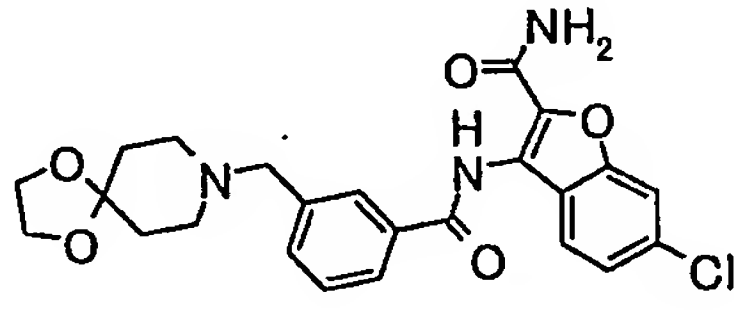
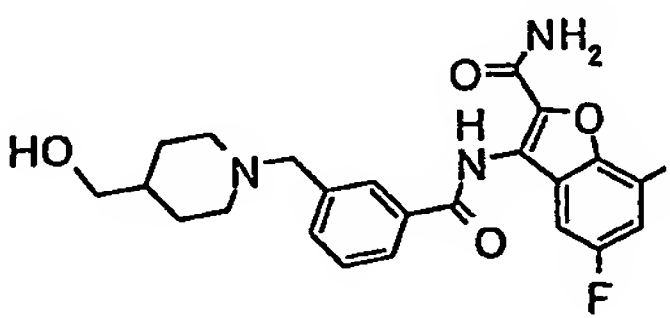
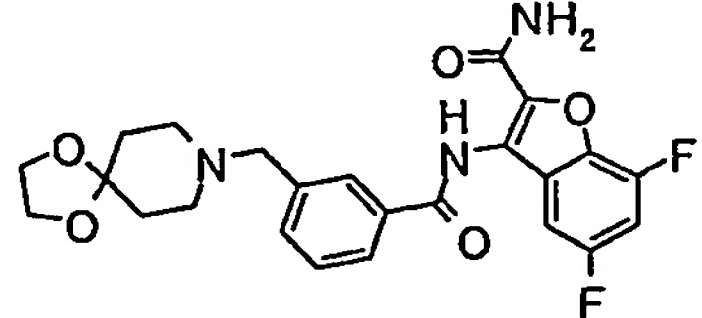
化合物 No.	構造式	化合物 No.	構造式
2-33		2-41	
2-34		2-42	
2-35		2-43	
2-36		2-44	
2-37		2-45	
2-38		2-46	
2-39		2-47	
2-40		2-48	

表 3 (続き)

化合物 No.	構造式	化合物 No.	構造式
2-49		2-57	
2-50		2-58	
2-51		2-59	
2-52		2-60	
2-53		2-61	
2-54		2-62	
2-55		2-63	
2-56		2-64	

表 3 (続き)

化合物 No.	構造式	化合物 No.	構造式
2-65		2-73	
2-66		2-74	
2-67		2-75	
2-68		2-76	
2-69		2-77	
2-70		2-78	
2-71		2-79	
2-72		2-80	

表 3 (続き)

化合物 No.	構造式	化合物 No.	構造式
2-81		2-89	
2-82		2-90	
2-83		2-91	
2-84		2-92	
2-85		2-93	
2-86		2-94	
2-87		2-95	
2-88		2-96	

表 3 (続き)

化合物 No.	構造式	化合物 No.	構造式
2-97		2-105	
2-98		2-106	
2-99		2-107	
2-100		2-108	
2-101		2-109	
2-102		2-110	
2-103		2-111	
2-104		2-112	

表 3 (続き)

化合物 No.	構造式	化合物 No.	構造式
2-113		2-121	
2-114		2-122	
2-115		2-123	
2-116		2-124	
2-117		2-125	
2-118		2-126	
2-119		2-127	
2-120		2-128	



表 3 (続き)

化合物 No.	構造式	化合物 No.	構造式
2-129		2-138	
2-130		2-139	
2-131		2-140	
2-132		2-141	
2-133		2-142	
2-134		2-143	
2-135		2-144	
2-136		2-145	
2-137			

化合物 2-2 ~ 2-145 の物性値を以下に示した。

化合物 2-2

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.65-1.75 (4H, m), 2.40-2.50 (4H, m), 3.68 (2H, s), 3.87 (3H, s), 6.95-7.15 (2H, m), 7.50-7.65 (2H, m), 7.80-7.95 (3H, m), 8.06 (1H, brs), 8.20-8.30 (1H, m), 11.18 (1H, brs)

化合物 2-3

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 0.85 (6H, d, J=6.6Hz), 1.30-1.40 (2H, m), 1.64 (1H, heptet, J=6.6Hz), 2.08 (1H, brs), 2.45-2.55 (2H, m), 3.78 (2H, s), 3.87 (3H, s), 6.95-7.15 (2H, m), 7.50-7.65 (2H, m), 7.80-8.15 (4H, m), 8.20-8.30 (1H, m), 11.14 (1H, brs)

化合物 2-4

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.00-1.25 (5H, m), 1.50-2.05 (6H, m), 2.30-2.45 (1H, m), 3.82 (2H, s), 3.87 (3H, s), 6.95-7.15 (2H, m), 7.45-7.70 (2H, m), 7.80-8.10 (3H, m), 8.05 (1H, brs), 8.20-8.30 (1H, m), 11.14 (1H, brs)

化合物 2-5

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 3.86 (3H, s), 4.30 (2H, s), 6.90-7.25 (4H, m), 7.35-7.55 (4H, m), 7.80-7.95 (3H, m), 8.04 (1H, brs), 8.15-8.25 (1H, m), 11.11 (1H, brs)

化合物 2-6

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 3.87 (3H, s), 4.32 (2H, s), 6.90-7.20 (4H, m), 7.40-7.50 (2H, m), 7.80-7.95 (3H, m), 8.05 (1H, brs), 8.20-8.30 (1H, m), 11.11 (1H, brs), 12.25 (1H, brs)

化合物 2-7

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 3.39 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.27 (2H, s), 6.95-7.15 (3H, m), 7.20-7.25 (1H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.80-7.90 (3H, m), 8.05 (1H, brs), 8.20-8.30 (1H, m), 11.13 (1H, brs)

化合物 2-8

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 2.55-2.70 (4H, m), 3.05-3.25 (4H, m), 3.70 (2H,

s), 3.86 (3H, s), 6.60-6.65 (1H, m), 6.70-6.80 (1H, m), 6.85-7.25 (6H, m), 7.30-7.35 (1H, m), 7.88 (1H, brs), 8.08 (1H, brs), 8.25-8.30 (1H, m), 11.13 (1H, brs)

## 化合物 2 - 9

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 2.10-2.25 (6H, m), 2.65-2.75 (2H, m), 3.80-3.95 (5H, m), 6.55-6.65 (1H, m), 6.95-7.15 (2H, m), 7.25-7.40 (1H, m), 7.86 (1H, brs), 8.08 (1H, brs), 8.20-8.30 (1H, m), 11.11 (1H, brs)

## 化合物 2 - 10

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 3.86 (3H, s), 4.35 (2H, s), 6.40-6.50 (1H, m), 6.90-7.25 (5H, m), 7.40-7.55 (2H, m), 7.89 (1H, brs), 8.08 (1H, brs), 8.20-8.30 (1H, m), 11.08 (1H, brs)

## 化合物 2 - 11

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 3.53 (3H, s), 4.31 (2H, s), 6.35-6.40 (1H, m), 6.95-7.00 (1H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.60-7.70 (1H, m), 7.95-8.10 (1H, m), 8.01 (1H, brs), 8.27 (1H, brs), 10.95 (1H, brs)

## 化合物 2 - 12

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 2.28 (6H, s), 3.53 (2H, s), 5.65 (1H, brs), 6.40 (1H, brs), 7.25-7.40 (1H, m), 7.45-7.65 (3H, m), 7.90-8.00 (2H, m), 8.55-8.65 (1H, m), 10.88 (1H, brs)

## 20 化合物 2 - 13

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 2.19 (6H, s), 3.51 (2H, s), 7.35-7.50 (1H, m), 7.50-7.75 (3H, m), 7.85-7.95 (1H, m), 7.95 (1H, s), 7.95-8.10 (2H, m), 8.31 (1H, brs), 11.05 (1H, s)

MS (ESI, m/z): 356 (M+H)<sup>+</sup>

## 25 化合物 2 - 14

MS (ESI, m/z): 470 (M+H)<sup>+</sup>

## 化合物 2 - 15

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 2.22 (3H, s), 2.70-2.80 (2H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 3.63 (2H, s), 7.10-7.20 (1H, m), 7.28 (1H, d, J=7.6Hz), 7.45-7.70

(4H, m), 7.80-7.95 (3H, m), 8.09 (1H, brs), 8.36 (1H, brs), 8.44 (1H, dd, J=0.9, 4.7Hz), 10.96 (1H, s)

化合物 2-16

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.20 (3H, s), 2.50-2.65 (2H, m), 3.24 (3H, s),  
5 3.42-3.70 (4H, m), 7.48-7.70 (3H, m), 7.76-8.00 (3H, m), 8.09 (1H, s),  
8.36 (1H, s), 10.98 (1H, s)

化合物 2-17

MS (ESI, m/z): 404 (M+H)<sup>+</sup>

化合物 2-18

10 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.16 (9H, s), 2.82 (2H, t, J=5.5Hz), 3.63 (2H, t, J=5.5Hz), 3.82 (2H, s), 6.68 (1H, brs), 6.95-7.10 (1H, m), 7.40-7.60 (2H, m), 7.85-7.95 (1H, m), 8.10-8.30 (2H, m), 10.99 (1H, brs)

化合物 2-19

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 0.90-1.35 (5H, m), 1.45-1.90 (7H, m), 2.30-  
15 2.70 (3H, m), 3.73 (2H, s), 4.20-4.35 (1H, m), 7.45-7.70 (3H, m), 7.80-  
7.90 (2H, m), 7.97 (1H, s), 8.10 (1H, brs), 8.40 (1H, brs), 11.00 (1H, brs)

化合物 2-20

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>+MeOD-d<sub>4</sub>) δ ppm: 2.65-2.75 (4H, m), 3.60-3.70 (4H, m),  
20 3.78 (2H, s), 7.00-7.10 (1H, m), 7.45-7.55 (2H, m), 7.90-8.00 (1H, m),  
8.15-8.25 (1H, m)

化合物 2-21

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.67 (4H, t, J=5.9Hz), 3.21 (6H, s), 3.43 (4H, t, J=5.9Hz), 3.76 (2H, s), 7.50-7.65 (3H, m), 7.80-7.95 (2H, m), 7.96  
25 (1H, s), 8.10 (1H, brs), 8.38 (1H, brs), 10.98 (1H, s)

MS (ESI, m/z): 462 (M+H)<sup>+</sup>

化合物 2-22

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.30-2.45 (4H, m), 3.50-3.65 (6H, m), 7.35-  
7.45 (1H, m), 7.50-7.70 (3H, m), 7.85-8.10 (4H, m), 8.27 (1H, brs),

11.04 (1H, s)

MS (ESI, m/z): 398 (M+H)<sup>+</sup>

化合物 2-23

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.30-2.45 (4H, m), 3.50-3.65 (6H, m), 7.40-  
5 7.50 (1H, m), 7.50-7.65 (2H, m), 7.70-7.80 (1H, m), 7.90 (1H, d, J=7.8Hz), 7.90-8.10 (2H, m), 8.20-8.35 (2H, m), 11.07 (1H, s)

MS (ESI, m/z): 414 (M+H)<sup>+</sup>

化合物 2-24

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.40 (4H, brs), 3.50-3.70 (6H, m), 7.50-7.70  
10 (3H, m), 7.80-7.90 (1H, m), 7.90 (1H, d, J=7.5Hz), 7.96 (1H, s), 8.10 (1H, brs), 8.38 (1H, brs), 11.00 (1H, s)

MS (ESI, m/z): 416 (M+H)<sup>+</sup>

化合物 2-25

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.82 (1H, t, J=10.5Hz), 2.00-2.15 (1H, m),  
15 2.64 (1H, d, J=11.0Hz), 2.78 (1H, d, J=11.0Hz), 3.20-3.65 (6H, m), 3.77 (1H, d, J=11.1Hz), 4.65 (1H, t, J=6.0Hz), 7.50-7.65 (3H, m), 7.83 (1H, d, J=7.8Hz), 7.91 (1H, d, J=7.3Hz), 7.96 (1H, s), 8.11 (1H, brs), 8.38 (1H, brs), 10.99 (1H, s)

MS (ESI, m/z): 446 (M+H)<sup>+</sup>

20 化合物 2-26

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.13 (3H, d, J=6.0Hz), 1.30-1.45 (1H, m),  
1.50-1.75 (2H, m), 1.85-2.20 (2H, m), 2.35-2.50 (1H, m), 2.75-2.85 (1H, m), 3.23 (1H, d, J=13.2Hz), 4.07 (1H, d, J=13.2Hz), 7.45-7.65 (3H, m), 7.80-8.00 (3H, m), 8.10 (1H, brs), 8.37 (1H, brs), 11.00 (1H, s)

25 化合物 2-27

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.90-2.05 (2H, m), 2.34 (2H, t, J=8.1Hz), 3.29 (2H, t, J=7.1Hz), 4.49 (2H, s), 7.52 (1H, d, J=7.8Hz), 7.55-7.65 (2H, m), 7.75-7.90 (2H, m), 7.92 (1H, d, J=7.8Hz), 8.10 (1H, brs), 8.38 (1H, brs), 11.00 (1H, s)

MS (ESI, m/z): 414 (M+H)<sup>+</sup>

化合物 2-28

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.74 (4H, s), 4.66 (2H, s), 7.50-7.70 (3H, m),  
7.80-7.95 (3H, m), 8.11 (1H, brs), 8.39 (1H, brs), 11.00 (1H, brs)

5 化合物 2-29

MS (ESI, m/z): 443 (M+H)<sup>+</sup>

化合物 2-30

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.40-2.00 (4H, m), 2.10-2.30 (1H, m), 2.60-  
2.90 (2H, m), 3.20-3.50 (6H, m), 4.10-4.30 (1H, m), 7.50-7.65 (3H, m),  
10 7.80-8.00 (3H, m), 8.09 (1H, brs), 8.37 (1H, brs), 10.99 (1H, s)

MS (ESI, m/z): 444 (M+H)<sup>+</sup>

化合物 2-31

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.40-2.00 (4H, m), 2.10-2.30 (1H, m), 2.60-  
2.90 (2H, m), 3.20-3.50 (6H, m), 4.10-4.30 (1H, m), 7.50-7.65 (3H, m),  
15 7.80-8.00 (3H, m), 8.09 (1H, brs), 8.37 (1H, brs), 10.99 (1H, s)

化合物 2-32

MS (ESI, m/z): 430 (M+H)<sup>+</sup>

化合物 2-33

MS (ESI, m/z): 430 (M+H)<sup>+</sup>

20 化合物 2-34

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.70-1.90 (1H, m), 2.20-3.05 (5H, m), 3.25-  
3.45 (1H, m), 3.77 (2H, brs), 7.25-7.40 (2H, m), 7.50-7.70 (3H, m),  
7.80-7.95 (2H, m), 8.00 (1H, s), 8.10 (1H, brs), 8.39 (1H, brs), 8.42-  
8.50 (2H, m), 11.01 (1H, s)

25 化合物 2-35

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.30-1.45 (2H, m), 1.45-1.60 (4H, m), 2.35 (4H,  
brs), 3.53 (2H, s), 7.35-7.45 (1H, m), 7.50-7.75 (3H, m), 7.80-8.10 (4H,  
m), 8.27 (1H, brs), 11.03 (1H, s)

MS (ESI, m/z): 396 (M+H)<sup>+</sup>

## 化合物 2-36

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.30-1.60 (6H, m), 2.36 (4H, brs), 3.54 (2H, s), 7.45-7.65 (3H, m), 7.75-8.00 (3H, m), 8.09 (1H, brs), 8.37 (1H, brs), 10.99 (1H, brs)

5 MS (ESI, m/z): 414 (M+H)<sup>+</sup>

## 化合物 2-37

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.12 (3H, d, J=6.0Hz), 1.15-1.70 (6H, m), 1.90-2.05 (1H, m), 2.25-2.45 (1H, m), 2.55-2.70 (1H, m), 3.25 (1H, d, J=14Hz), 4.01 (1H, d, J=14Hz), 7.50-7.65 (3H, m), 7.80-7.90 (2H, m), 10 7.94 (1H, s), 8.11 (1H, brs), 8.38 (1H, brs), 11.00 (1H, brs)

MS (ESI, m/z): 428 (M+H)<sup>+</sup>

## 化合物 2-38

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 0.88 (3H, t, J=7.6Hz), 1.00-1.80 (8H, m), 1.90-2.80 (3H, m), 3.20-3.40 (1H, m), 3.90-4.10 (1H, m), 7.45-7.70 (3H, 15 m), 7.80-8.00 (3H, m), 8.09 (1H, brs), 8.36 (1H, brs), 10.99 (1H, s)

## 化合物 2-39

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.30-1.50 (2H, m), 1.65-1.80 (2H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 2.60-2.75 (2H, m), 3.40-3.60 (3H, m), 4.50-4.60 (1H, m), 7.50-7.70 (3H, m), 7.80-8.00 (3H, m), 8.10 (1H, brs), 8.38 (1H, brs), 20 10.98 (1H, s)

MS (ESI, m/z): 430 (M+H)<sup>+</sup>

## 化合物 2-40

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{MeOD-d}_4$ )  $\delta$  ppm : 1.20-1.80 (5H, m), 1.90-2.15 (2H, m), 2.85-3.00 (2H, m), 3.30-3.50 (2H, m), 3.61 (2H, s), 7.00-7.10 (1H, m), 25 7.45-7.60 (2H, m), 7.85-8.00 (2H, m), 8.10-8.20 (1H, m)

## 化合物 2-41

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 0.80-2.00 (7H, m), 2.60-2.95 (2H, m), 3.10-3.60 (4H, m), 4.30-4.45 (1H, m), 7.50-7.65 (3H, m), 7.80-7.95 (3H, m), 8.08 (1H, brs), 8.36 (1H, brs), 10.98 (1H, s)



化合物 2-4 2

MS (ESI, m/z): 444 (M+H)<sup>+</sup>

化合物 2-4 3

MS (ESI, m/z): 458 (M+H)<sup>+</sup>

5 化合物 2-4 4

MS (ESI, m/z): 457 (M+H)<sup>+</sup>

化合物 2-4 5

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.25-1.40 (1H, m), 1.40-1.55 (1H, m), 1.55-1.80 (2H, m), 1.85-2.10 (2H, m), 2.25-2.40 (1H, m), 2.65-2.85 (2H, m),  
10 3.50-3.65 (2H, m), 6.76 (1H, brs), 7.28 (1H, brs), 7.50-7.65 (3H, m),  
7.80-8.00 (3H, m), 8.10 (1H, brs), 8.39 (1H, brs), 10.99 (1H, s)

MS (ESI, m/z): 457 (M+H)<sup>+</sup>

化合物 2-4 6

MS (ESI, m/z): 462 (M+H)<sup>+</sup>

15 化合物 2-4 7

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.50-1.70 (4H, m), 3.62 (2H, s), 3.80-3.90 (4H, m), 7.35-7.50 (1H, m), 7.50-7.65 (2H, m), 7.70-7.80 (1H, m), 7.85-8.10 (3H, m), 8.15-8.40 (2H, m), 11.05 (1H, s)

MS (ESI, m/z): 470 (M+H)<sup>+</sup>

20 化合物 2-4 8

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.55-1.70 (4H, m), 2.35-2.60 (4H, m), 3.59 (2H, s), 3.85 (4H, s), 7.50-7.70 (3H, m), 7.75-8.00 (3H, m), 8.10 (1H, brs), 8.38 (1H, brs), 10.97 (1H, brs)

MS (ESI, m/z): 472 (M+H)<sup>+</sup>

25 化合物 2-4 9

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.05-2.60 (10H, m), 3.56 (2H, s), 7.50-7.70 (3H, m), 7.80-8.00 (3H, m), 8.10 (1H, brs), 8.38 (1H, brs), 10.98 (1H, s)

MS (ESI, m/z): 429 (M+H)<sup>+</sup>

## 化合物 2-50

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 2.20-2.60 (8H, m), 3.47 (2H, s), 3.58 (2H, s), 7.20-7.40 (5H, m), 7.40-7.50 (1H, m), 7.50-7.65 (2H, m), 7.70-7.80 (1H, m), 7.85-8.15 (3H, m), 8.15-8.40 (2H, m), 11.05 (1H, s)

5 MS (ESI,  $m/z$ ): 503 (M+H)<sup>+</sup>

## 化合物 2-51

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 2.20-2.60 (8H, m), 3.46 (2H, s), 3.57 (2H, s), 7.15-7.35 (5H, m), 7.50-7.65 (3H, m), 7.80-8.00 (3H, m), 8.07 (1H, brs), 8.34 (1H, brs), 10.97 (1H, s)

10 MS (ESI,  $m/z$ ): 505 (M+H)<sup>+</sup>

## 化合物 2-52

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 0.85-1.10 (6H, m), 2.20-2.75 (9H, m), 3.55 (2H, s), 7.45-7.65 (3H, m), 7.75-8.00 (3H, m), 8.06 (1H, brs), 8.34 (1H, brs), 10.97 (1H, s)

15 MS (ESI,  $m/z$ ): 457 (M+H)<sup>+</sup>

## 化合物 2-53

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.30-2.70 (8H, m), 2.56 (2H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 2.74 (2H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 3.60 (2H, s), 5.13 (2H, s), 5.96 (1H, brs), 6.56 (1H, brs), 7.00-7.10 (1H, m), 7.25-7.60 (7H, m), 7.85-8.05 (2H, m), 8.15-8.25

20 (1H, m), 10.82 (1H, brs)

## 化合物 2-54

MS (ESI,  $m/z$ ): 487 (M+H)<sup>+</sup>

## 化合物 2-55

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 3.25-3.55 (2H, m), 3.60-3.75 (2H, m), 4.05-4.25 (2H, m), 4.66 (2H, s), 5.11 (2H, s), 7.25-7.45 (5H, m), 7.50-7.70 (3H, m), 7.75-8.00 (3H, m), 8.10 (1H, brs), 8.38 (1H, brs), 11.01 (1H, s)

25 MS (ESI,  $m/z$ ): 563 (M+H)<sup>+</sup>

## 化合物 2-56

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 1.01 (6H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 2.70–2.85 (1H, m), 3.79 (2H, s), 6.45–6.60 (1H, m), 7.20–7.35 (1H, m), 7.35–7.50 (1H, m), 7.60–7.70 (1H, m), 7.90–8.15 (2H, m), 8.29 (1H, brs), 10.97 (1H, s)

MS (ESI,  $m/z$ ): 360 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

5 化合物 2 – 5 7

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 1.09 (9H, s), 3.78 (2H, s), 6.45–6.60 (1H, m), 7.25–7.35 (1H, m), 7.35–7.50 (1H, m), 7.60–7.75 (1H, m), 7.95–8.20 (2H, m), 8.29 (1H, brs), 10.96 (1H, s)

MS (ESI,  $m/z$ ): 374 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

10 化合物 2 – 5 8

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 1.50–1.70 (12H, m), 1.95–2.10 (3H, m), 3.80 (2H, s), 6.45–6.55 (1H, m), 7.25–7.35 (1H, m), 7.50–7.65 (1H, m), 7.85–7.95 (1H, m), 8.05 (1H, brs), 8.35 (1H, brs), 10.89 (1H, brs)

化合物 2 – 5 9

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 1.20–1.35 (2H, m), 1.75–2.05 (4H, m), 2.35–2.55 (1H, m), 2.65–2.80 (2H, m), 3.43 (2H, s), 3.82 (2H, s), 6.54 (1H, d,  $J=3.1\text{Hz}$ ), 7.20–7.35 (6H, m), 7.35–7.45 (1H, m), 7.60–7.70 (1H, m), 7.95–8.10 (2H, m), 8.29 (1H, brs), 10.96 (1H, s)

MS (ESI,  $m/z$ ): 491 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

20 化合物 2 – 6 0

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 2.23 (6H, s), 3.58 (2H, s), 6.55–6.65 (1H, m), 7.30–7.45 (2H, m), 7.60–7.70 (1H, m), 8.02 (1H, brs), 8.05–8.15 (1H, m), 8.27 (1H, brs), 11.03 (1H, brs)

化合物 2 – 6 1

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 2.23 (6H, s), 3.57 (2H, s), 6.55–6.60 (1H, m), 7.25–7.35 (1H, m), 7.40–7.50 (1H, m), 7.70–7.80 (1H, m), 8.01 (1H, brs), 8.25 (1H, brs), 8.36 (1H, d,  $J=9.1\text{Hz}$ ), 11.05 (1H, s)

MS (ESI,  $m/z$ ): 362 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

化合物 2 – 6 2

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 2.36 (6H, s), 3.62 (2H, s), 6.40–6.45 (1H, m), 6.50 (1H, brs), 6.95 (1H, brs), 6.95–7.05 (1H, m), 7.20–7.25 (1H, m), 8.05–8.15 (1H, m), 10.80 (1H, brs)

化合物 2 – 6 3

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.85–0.95 (6H, m), 1.70–1.90 (1H, m), 2.15–2.25 (2H, m), 2.32 (3H, s), 3.68 (2H, s), 5.99 (1H, brs), 6.20–6.60 (2H, m), 7.15–7.40 (3H, m), 8.30–8.40 (1H, m), 10.76 (1H, brs)

化合物 2 – 6 4

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.10 (6H, d,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 2.33 (3H, s), 2.90 (1H, heptet,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 3.72 (2H, s), 5.99 (1H, brs), 6.30–6.60 (2H, m), 7.10–7.40 (3H, m), 8.25–8.40 (1H, m), 10.74 (1H, brs)

化合物 2 – 6 5

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.18 (6H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.67 (4H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.90 (2H, s), 6.40–6.50 (1H, m), 6.75 (1H, brs), 6.91 (1H, brs), 7.10–7.40 (3H, m), 8.25–8.40 (1H, m), 10.84 (1H, brs)

化合物 2 – 6 6

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 0.90–1.10 (6H, m), 3.73 (2H, s), 6.57 (1H, brs), 7.25–7.35 (1H, m), 7.35–7.45 (1H, m), 7.70–7.80 (1H, m), 8.01 (1H, brs), 8.25 (1H, brs), 8.30–8.45 (1H, m), 11.04 (1H, s)

20 MS (ESI,  $m/z$ ): 390 ( $M+H$ ) $^+$

化合物 2 – 6 7

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.04 (6H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 2.40–2.60 (4H, m), 3.73 (2H, s), 6.57 (1H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 7.32 (1H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 7.50–7.65 (1H, m), 7.90–8.00 (1H, m), 8.09 (1H, brs), 8.35 (1H, brs), 10.98 (1H, s)

25 化合物 2 – 6 8

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.06 (12H, d,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 3.10 (2H, heptet,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 3.75 (2H, s), 5.78 (1H, brs), 6.30–6.50 (2H, m), 7.15–7.40 (3H, m), 8.30–8.45 (1H, m), 10.70 (1H, brs)

化合物 2 – 6 9

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 0.90–1.15 (12H, m), 2.90–3.15 (2H, m), 3.72 (2H, s), 6.45–6.60 (1H, m), 7.20–7.35 (1H, m), 7.35–7.50 (1H, m), 7.70–7.80 (1H, m), 7.99 (1H, brs), 8.24 (1H, brs), 8.30–8.45 (1H, m), 10.98 (1H, s)

5 MS (ESI, m/z): 418 (M+H)<sup>+</sup>

化合物 2-70

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{MeOD-d}_4$ )  $\delta$  ppm: 1.00–2.00 (10H, m), 2.35–2.45 (1H, m), 2.37 (3H, s), 3.78 (2H, s), 6.40–6.50 (1H, m), 6.95–7.10 (1H, m), 7.20–7.35 (1H, m), 8.05–8.15 (1H, m)

10 化合物 2-71

MS (ESI, m/z): 460 (M+H)<sup>+</sup>

化合物 2-72

MS (ESI, m/z): 394 (M+H)<sup>+</sup>

化合物 2-73

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.14 (9H, s), 2.92 (2H, t, J=6.0Hz), 3.57 (2H, t, J=6.0Hz), 3.86 (2H, s), 6.30–6.40 (1H, m), 6.69 (1H, brs), 6.95–7.10 (1H, m), 7.20–7.30 (1H, m), 8.15–8.25 (1H, m), 10.88 (1H, brs)

化合物 2-74

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 1.00–1.65 (6H, m), 1.70–2.20 (4H, m), 3.15–3.90 (5H, m), 4.61 (2H, d, J=3.8Hz), 5.39 (1H, brs), 7.05 (1H, d, J=3.5Hz), 7.47 (1H, d, J=3.5Hz), 7.55–7.70 (1H, m), 7.85–7.95 (1H, m), 8.13 (1H, brs), 8.44 (1H, brs), 10.15 (1H, brs), 11.11 (1H, s)

化合物 2-75

MS (ESI, m/z): 408 (M+H)<sup>+</sup>

25 化合物 2-76

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 1.04 (3H, t, J=7.1Hz), 2.16 (6H, s), 2.30–2.45 (2H, m), 2.45–2.60 (4H, m), 3.77 (2H, s), 6.59 (1H, d, J=3.5Hz), 7.34 (1H, d, J=3.5Hz), 7.55–7.70 (1H, m), 7.90–8.00 (1H, m), 8.11 (1H, brs), 8.39 (1H, brs), 11.00 (1H, brs)

MS (ESI, m/z): 435 (M+H)<sup>+</sup>

化合物 2-77

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.30 (3H, s), 2.65-3.00 (4H, m), 3.71 (2H, s),  
6.50-6.60 (1H, m), 7.10-7.40 (4H, m), 7.50-7.75 (2H, m), 7.85-8.00 (1H,  
5 m), 8.08 (1H, brs), 8.35-8.55 (2H, m)

化合物 2-78

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.55-2.65 (4H, m), 3.45-3.55 (4H, m), 3.83 (2H,  
s), 4.35-4.45 (2H, m), 6.55-6.65 (1H, m), 7.30-7.40 (1H, m), 7.55-7.65  
(1H, m), 7.90-8.00 (1H, m), 8.14 (1H, brs), 8.41 (1H, brs), 10.99 (1H,  
10 brs)

化合物 2-79

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.70 (4H, t, J=6.0Hz), 3.24 (6H, s), 3.44 (4H,  
t, J=6.0Hz), 3.83 (2H, s), 6.59 (1H, d, J=3.5Hz), 7.33 (1H, d, J=3.5Hz),  
7.55-7.70 (1H, m), 7.90-8.00 (1H, m), 8.10 (1H, brs), 8.38 (1H, brs),  
15 10.99 (1H, s)

MS (ESI, m/z): 452 (M+H)<sup>+</sup>

化合物 2-80

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.04 (6H, d, J=6.4Hz), 1.70-1.85 (2H, m),  
2.70-2.80 (2H, m), 3.50-3.70 (4H, m), 6.60 (1H, d, J=3.3Hz), 7.32 (1H, d,  
20 J=3.3Hz), 7.35-7.50 (1H, m), 7.60-7.70 (1H, m), 7.95-8.10 (2H, m), 8.30  
(1H, brs), 10.99 (1H, s)

MS (ESI, m/z): 416 (M+H)<sup>+</sup>

化合物 2-81

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.88 (1H, t, J=10.5Hz), 2.10-2.25 (1H, m),  
25 2.65-2.75 (1H, m), 2.82 (1H, d, J=10.9Hz), 3.25-3.60 (4H, m), 3.64 (2H,  
s), 3.70-3.85 (1H, m), 4.70 (1H, t, J=5.7Hz), 6.61 (1H, d, J=3.5Hz),  
7.34 (1H, d, J=3.5Hz), 7.50-7.65 (1H, m), 7.85-7.95 (1H, m), 8.10 (1H,  
brs), 8.40 (1H, brs), 10.95 (1H, s)

MS (ESI, m/z): 436 (M+H)<sup>+</sup>

## 化合物 2-8 2

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 2.40-2.50 (4H, m), 3.50-3.65 (6H, m), 6.61 (1H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 7.34 (1H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 7.55-7.65 (1H, m), 7.85-7.95 (1H, m), 8.11 (1H, brs), 8.38 (1H, brs), 10.97 (1H, s)

5 MS (ESI,  $m/z$ ): 406 ( $M+H$ ) $^+$

## 化合物 2-8 3

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 2.40-2.55 (4H, m), 3.55-3.70 (6H, m), 6.61 (1H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 7.32 (1H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 7.35-7.45 (1H, m), 7.60-7.70 (1H, m), 8.00 (1H, brs), 8.00-8.10 (1H, m), 8.27 (1H, brs), 11.00 (1H, s)

10 MS (ESI,  $m/z$ ): 388 ( $M+H$ ) $^+$

## 化合物 2-8 4

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 2.40-2.55 (4H, m), 3.50-3.70 (6H, m), 6.55-6.65 (1H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.40-7.50 (1H, m), 7.70-7.80 (1H, m), 8.00 (1H, brs), 8.25 (1H, brs), 8.34 (1H, d,  $J=9.1\text{Hz}$ ), 11.02 (1H, s)

15 MS (ESI,  $m/z$ ): 404 ( $M+H$ ) $^+$

## 化合物 2-8 5

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 1.41 (3H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 1.55-1.70 (1H, m), 1.80-2.05 (2H, m), 2.15-2.30 (1H, m), 3.20-3.70 (3H, m), 4.40-4.55 (1H, m), 4.60-4.80 (1H, m), 7.01 (1H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 7.46 (1H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ ),  
20 7.55-7.70 (1H, m), 7.80-7.95 (1H, m), 8.13 (1H, brs), 8.44 (1H, brs), 10.62 (1H, brs), 11.09 (1H, s)

## 化合物 2-8 6

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{MeOD-d}_4$ )  $\delta$  ppm: 1.15-1.65 (8H, m), 2.00-2.25 (2H, m), 2.55-3.05 (4H, m), 3.84 (2H, s), 6.35-6.45 (1H, m), 6.95-7.05 (1H, m),  
25 7.15-7.30 (1H, m), 8.05-8.15 (1H, m)

## 化合物 2-8 7

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 1.40-1.55 (1H, m), 1.55-1.75 (2H, m), 1.75-1.95 (1H, m), 2.30-2.60 (1H, m), 2.65-2.80 (1H, m), 2.85-3.05 (1H, m), 3.15-3.45 (5H, m), 3.55-3.75 (1H, m), 4.00-4.15 (1H, m), 6.50-6.60 (1H,



m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.55-7.65 (1H, m), 7.85-8.00 (1H, m), 8.12 (1H, brs), 8.38 (1H, brs), 10.97 (1H, s)

MS (ESI, m/z): 434 (M+H)<sup>+</sup>

化合物 2-88

5 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.60-2.30 (4H, m), 3.20-3.90 (8H, m), 4.45-4.75 (2H, m), 7.01 (1H, d, J=3.5Hz), 7.46 (1H, d, J=3.5Hz), 7.55-7.70 (1H, m), 7.80-7.90 (1H, m), 8.12 (1H, brs), 8.44 (1H, brs), 10.76 (1H, brs), 11.09 (1H, s)

化合物 2-89

10 MS (ESI, m/z): 420 (M+H)<sup>+</sup>

化合物 2-90

MS (ESI, m/z): 420 (M+H)<sup>+</sup>

化合物 2-91

15 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.90-2.05 (2H, m), 2.30 (2H, t, J=8.1Hz), 3.45 (2H, t, J=7.1Hz), 4.51 (2H, s), 6.55-6.65 (1H, m), 7.30-7.40 (1H, m), 7.55-7.70 (1H, m), 7.85-8.00 (1H, m), 8.12 (1H, brs), 8.39 (1H, brs), 10.99 (1H, s)

MS (ESI, m/z): 404 (M+H)<sup>+</sup>

化合物 2-92

20 MS (ESI, m/z): 433 (M+H)<sup>+</sup>

化合物 2-93

MS (ESI, m/z): 433 (M+H)<sup>+</sup>

化合物 2-94

MS (ESI, m/z): 467 (M+H)<sup>+</sup>

25 化合物 2-95

MS (ESI, m/z): 467 (M+H)<sup>+</sup>

化合物 2-96

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.30-1.45 (2H, m), 1.45-1.60 (4H, m), 2.35-2.50 (4H, m), 3.58 (2H, s), 6.56 (1H, d, J=3.5Hz), 7.30 (1H, d, J=3.5Hz),

7.35-7.45 (1H, m), 7.60-7.70 (1H, m), 8.00 (1H, brs), 8.00-8.15 (1H, m),  
8.27 (1H, brs), 10.98 (1H, brs)

MS (ESI, m/z): 386 (M+H)+

化合物 2-97

5  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.30-1.45 (2H, m), 1.45-1.60 (4H, m), 2.30-  
2.50 (4H, m), 3.59 (2H, s), 6.55-6.60 (1H, m), 7.30-7.40 (1H, m), 7.55-  
7.65 (1H, m), 7.85-7.95 (1H, m), 8.10 (1H, brs), 8.37 (1H, brs), 10.96  
(1H, s)

MS (ESI, m/z): 404 (M+H)+

10 化合物 2-98

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.05-1.65 (9H, m), 2.10-2.35 (2H, m), 2.75-  
2.90 (1H, m), 3.81 (2H, brs), 6.55-6.65 (1H, m), 7.30-7.50 (2H, m),  
7.60-7.75 (1H, m), 8.00-8.20 (2H, m), 8.31 (1H, brs), 11.05 (1H, s)

MS (ESI, m/z): 400 (M+H)+

15 化合物 2-99

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.05-1.30 (5H, m), 1.30-1.65 (4H, m), 2.10-  
2.30 (2H, m), 2.75-2.85 (1H, m), 3.78 (2H, s), 6.58 (1H, d,  $J=3.4\text{Hz}$ ),  
7.33 (1H, d,  $J=3.4\text{Hz}$ ), 7.55-7.70 (1H, m), 7.90-8.00 (1H, m), 8.12 (1H,  
brs), 8.38 (1H, brs), 11.00 (1H, s)

20 MS (ESI, m/z): 418 (M+H)+

化合物 2-100

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 0.85-1.00 (3H, m), 1.30-2.05 (7H, m), 2.10-  
2.25 (1H, m), 2.90-3.60 (3H, m), 4.40-4.70 (2H, m), 6.95-7.10 (1H, m),  
7.40-7.55 (1H, m), 7.55-7.70 (1H, m), 7.80-7.95 (1H, m), 8.05-8.20 (1H,  
25 m), 8.35-8.50 (1H, m), 10.43 (1H, brs), 11.00-11.20 (1H, m)

化合物 2-101

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.10-1.30 (9H, m), 1.45-1.65 (3H, m), 2.25-  
2.40 (2H, m), 3.97 (2H, s), 6.50-6.65 (1H, m), 7.32 (1H, d,  $J=3.4\text{Hz}$ ),  
7.35-7.45 (1H, m), 7.60-7.70 (1H, m), 8.02 (1H, brs), 8.10-8.20 (1H, m),

8.26 (1H, brs), 11.02 (1H, s)

MS (ESI, m/z): 414 (M+H)<sup>+</sup>

化合物 2-102

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.00-1.35 (9H, m), 1.45-1.65 (3H, m), 2.25-  
5 2.50 (2H, m), 3.98 (2H, brs), 6.50-6.65 (1H, m), 7.25-7.40 (1H, m),  
7.40-7.50 (1H, m), 7.70-7.80 (1H, m), 8.01 (1H, brs), 8.25 (1H, brs),  
8.35-8.50 (1H, m), 11.05 (1H, s)

MS (ESI, m/z): 430 (M+H)<sup>+</sup>

化合物 2-103

10 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.10-1.30 (9H, m), 1.45-1.65 (3H, m), 2.25-  
2.40 (2H, m), 3.97 (2H, s), 6.59 (1H, d, J=3.6Hz), 7.34 (1H, d, J=3.6Hz),  
7.55-7.70 (1H, m), 7.90-8.05 (1H, m), 8.12 (1H, brs), 8.38 (1H, brs),  
11.00 (1H, s)

MS (ESI, m/z): 432 (M+H)<sup>+</sup>

15 化合物 2-104

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 0.40-0.55 (1H, m), 0.81 (6H, d, J=6.3Hz),  
1.45-1.70 (5H, m), 2.75-2.90 (2H, m), 3.59 (2H, s), 6.50-6.60 (1H, m),  
7.25-7.35 (1H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.60-7.70 (1H, m), 7.95-8.10 (2H,  
m), 8.29 (1H, brs), 10.97 (1H, s)

20 MS (ESI, m/z): 414 (M+H)<sup>+</sup>

化合物 2-105

MS (ESI, m/z): 452 (M+H)<sup>+</sup>

化合物 2-106

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.30-1.50 (2H, m), 1.65-1.80 (2H, m), 2.05-  
25 2.25 (2H, m), 2.65-2.85 (2H, m), 3.35-3.50 (1H, m), 3.60 (2H, s), 4.57  
(1H, d, J=4.0Hz), 6.58 (1H, d, J=3.5Hz), 7.33 (1H, d, J=3.5Hz), 7.55-  
7.65 (1H, m), 7.85-7.95 (1H, m), 8.12 (1H, brs), 8.38 (1H, brs), 10.96  
(1H, s)

MS (ESI, m/z): 420 (M+H)<sup>+</sup>

## 化合物 2-107

MS (ESI, m/z): 434 (M+H)<sup>+</sup>

## 化合物 2-108

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 0.75-0.95 (1H, m), 1.35-1.80 (5H, m), 1.95-  
5 2.05 (1H, m), 2.75-2.85 (1H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.15-3.40 (2H, m),  
3.59 (2H, s), 4.41 (1H, t, J=5.3Hz), 6.55-6.60 (1H, m), 7.30-7.35 (1H,  
m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.60-7.70 (1H, m), 7.95-8.10 (2H, m), 8.30 (1H,  
brs), 10.98 (1H, s)

MS (ESI, m/z): 416 (M+H)<sup>+</sup>

## 10 化合物 2-109

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>+MeOD-d<sub>4</sub>) δ ppm : 1.25-1.85 (5H, m), 2.10-2.25 (2H, m),  
2.95-3.05 (2H, m), 3.30-3.50 (2H, m), 3.69 (2H, s), 6.45 (1H, d,  
J=3.5Hz), 7.00-7.10 (1H, m), 7.26 (1H, d, J=3.5Hz), 8.05-8.15 (1H, m)

## 化合物 2-110

15 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 0.75-0.95 (1H, m), 1.35-1.80 (5H, m), 1.90-  
2.05 (1H, m), 2.70-2.85 (1H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.10-3.40 (2H, m),  
3.59 (2H, s), 4.41 (1H, t, J=5.2Hz), 6.50-6.65 (1H, m), 7.25-7.40 (1H,  
m), 7.50-7.70 (1H, m), 7.85-7.95 (1H, m), 8.10 (1H, brs), 8.38 (1H, brs),  
10.94 (1H, s)

20 MS (ESI, m/z): 434 (M+H)<sup>+</sup>

## 化合物 2-111

MS (ESI, m/z): 448 (M+H)<sup>+</sup>

## 化合物 2-112

MS (ESI, m/z): 447 (M+H)<sup>+</sup>

## 25 化合物 2-113

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.20-1.55 (2H, m), 1.55-1.75 (2H, m), 1.95-  
2.15 (2H, m), 2.25-2.40 (1H, m), 2.75-2.90 (2H, m), 3.61 (2H, s), 6.59  
(1H, d, J=3.2Hz), 6.78 (1H, brs), 7.25-7.40 (2H, m), 7.55-7.65 (1H, m),  
7.85-7.95 (1H, m), 8.10 (1H, brs), 8.40 (1H, brs), 10.94 (1H, brs)

MS (ESI, m/z): 447 (M+H)<sup>+</sup>

化合物 2-114

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.55-1.70 (4H, m), 3.65 (2H, s), 3.84 (4H, s),  
6.55-6.65 (1H, m), 7.30-7.40 (1H, m), 7.55-7.65 (1H, m), 7.85-7.95 (1H,  
5 m), 8.12 (1H, brs), 8.38 (1H, brs), 10.97 (1H, brs)

MS (ESI, m/z): 462 (M+H)<sup>+</sup>

化合物 2-115

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.55-1.70 (4H, m), 2.45-2.60 (4H, m), 3.65 (2H,  
s), 3.84 (4H, s), 6.55-6.65 (1H, m), 7.20-7.40 (1H, m), 7.42 (1H, dd,  
10 J=1.9, 8.8Hz), 7.70-7.80 (1H, m), 8.01 (1H, brs), 8.25 (1H, brs), 8.34  
(1H, d, J=8.8Hz), 11.02 (1H, s)

MS (ESI, m/z): 460 (M+H)<sup>+</sup>

化合物 2-116

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.45-2.00 (8H, m), 3.10-3.60 (4H, m), 4.54 (2H,  
15 d, J=4.1Hz), 7.02 (1H, d, J=3.8Hz), 7.46 (1H, d, J=3.8Hz), 7.55-7.70 (1H,  
m), 7.80-7.90 (1H, m), 8.12 (1H, brs), 8.43 (1H, brs), 10.83 (1H, brs),  
11.10 (1H, s)

化合物 2-117

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.40-1.65 (10H, m), 2.55-2.70 (4H, m), 3.75 (2H,  
20 s), 6.57 (1H, d, J=3.4Hz), 7.33 (1H, d, J=3.4Hz), 7.55-7.70 (1H, m),  
7.90-8.00 (1H, m), 8.11 (1H, brs), 8.38 (1H, brs), 10.99 (1H, s)

MS (ESI, m/z): 432 (M+H)<sup>+</sup>

化合物 2-118

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.10-2.70 (11H, m), 3.61 (2H, s), 6.55-6.65  
25 (1H, m), 7.25-7.40 (1H, m), 7.55-7.65 (1H, m), 7.85-7.95 (1H, m), 8.10  
(1H, brs), 8.38 (1H, brs), 10.96 (1H, brs)

MS (ESI, m/z): 419 (M+H)<sup>+</sup>

化合物 2-119

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.16 (3H, s), 2.20-2.60 (8H, m), 3.62 (2H, s),

6.58 (1H, d, J=3.5Hz), 7.31 (1H, d, J=3.5Hz), 7.35-7.45 (1H, m), 7.60-7.70 (1H, m), 7.95-8.15 (2H, m), 8.27 (1H, brs), 10.99 (1H, s)

MS (ESI, m/z): 401 (M+H)+

化合物 2-120

5  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 0.85-1.05 (6H, m), 2.20-2.70 (9H, m), 3.61 (2H, s), 6.58 (1H, d, J=3.5Hz), 7.33 (1H, d, J=3.5Hz), 7.55-7.65 (1H, m), 7.85-7.95 (1H, m), 8.08 (1H, brs), 8.35 (1H, brs), 10.95 (1H, s)

MS (ESI, m/z): 447 (M+H)+

化合物 2-121

10 MS (ESI, m/z): 501 (M+H)+

化合物 2-122

MS (ESI, m/z): 477 (M+H)+

化合物 2-123

MS (ESI, m/z): 490 (M+H)+

15 化合物 2-124

MS (ESI, m/z): 532 (M+H)+

化合物 2-125

20  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.31 (3H, t, J=6.9Hz), 2.63 (4H, brs), 3.01 (4H, brs), 3.70 (2H, s), 3.99 (2H, q, J=6.9Hz), 6.63 (1H, d, J=3.1Hz), 6.80-6.95 (4H, m), 7.33 (1H, d, J=3.1Hz), 7.35-7.50 (1H, m), 7.70-7.80 (1H, m), 7.99 (1H, brs), 8.25 (1H, brs), 8.34 (1H, d, J=9.0Hz), 11.04 (1H, s)

MS (ESI, m/z): 523 (M+H)+

化合物 2-126

25  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.32 (3H, t, J=7.0Hz), 2.55-2.70 (4H, m), 2.90-3.10 (4H, m), 3.70 (2H, s), 3.99 (2H, q, J=7.0Hz), 6.60-6.70 (1H, m), 6.80-6.95 (4H, m), 7.30-7.45 (2H, m), 7.60-7.70 (1H, m), 8.00 (1H, brs), 8.05-8.15 (1H, m), 8.27 (1H, brs), 11.02 (1H, brs).

化合物 2-127

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 2.20-2.60 (8H, m), 3.45 (2H, s), 3.62 (2H, s), 6.50-6.60 (1H, m), 7.15-7.35 (6H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.60-7.70 (1H, m), 7.90-8.15 (2H, m), 8.26 (1H, brs), 10.98 (1H, s)

MS (ESI, m/z): 477 (M+H)<sup>+</sup>

5 化合物 2-128

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 2.20-2.60 (4H, m), 3.45 (2H, s), 3.62 (2H, s), 6.50-6.60 (1H, m), 7.20-7.40 (6H, m), 7.40-7.50 (1H, m), 7.70-7.80 (1H, m), 7.99 (1H, brs), 8.24 (1H, brs), 8.30-8.40 (1H, m), 11.01 (1H, s)

MS (ESI, m/z): 493 (M+H)<sup>+</sup>

10 化合物 2-129

MS (ESI, m/z): 495 (M+H)<sup>+</sup>

化合物 2-130

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 2.30-2.60 (8H, m), 3.51 (2H, s), 3.62 (2H, s), 6.57 (1H, d, J=3.1Hz), 7.10-7.20 (2H, m), 7.25-7.35 (2H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.55-7.65 (1H, m), 7.85-7.95 (1H, m), 8.08 (1H, brs), 8.34 (1H, brs), 10.95 (1H, s)

MS (ESI, m/z): 513 (M+H)<sup>+</sup>

化合物 2-131

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 2.25-2.60 (8H, m), 3.48 (2H, s), 3.63 (2H, s), 6.58 (1H, d, J=3.7Hz), 7.00-7.20 (3H, m), 7.30-7.40 (2H, m), 7.50-7.65 (1H, m), 7.85-7.95 (1H, m), 8.07 (1H, brs), 8.34 (1H, brs), 10.95 (1H, s)

MS (ESI, m/z): 513 (M+H)<sup>+</sup>

化合物 2-132

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 2.20-2.60 (8H, m), 3.43 (2H, s), 3.62 (2H, s), 6.50-6.65 (1H, m), 7.05-7.20 (2H, m), 7.20-7.40 (3H, m), 7.55-7.65 (1H, m), 7.85-7.95 (1H, m), 8.07 (1H, brs), 8.34 (1H, brs), 10.94 (1H, s)

MS (ESI, m/z): 513 (M+H)<sup>+</sup>

化合物 2-133



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 2.25–2.60 (8H, m), 3.42 (2H, brs), 3.62 (2H, s), 3.73 (3H, s), 6.58 (1H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 6.75–6.95 (3H, m), 7.15–7.30 (1H, m), 7.32 (1H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 7.55–7.65 (1H, m), 7.85–7.95 (1H, m), 8.07 (1H, brs), 8.34 (1H, brs), 10.95 (1H, s)

5 MS (ESI,  $m/z$ ): 525 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

化合物 2 – 1 3 4

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 2.20–2.65 (8H, m), 3.25–3.45 (2H, m), 3.62 (2H, s), 3.72 (3H, s), 6.57 (1H, brs), 6.80–6.95 (2H, m), 7.10–7.25 (2H, m), 7.32 (1H, brs), 7.50–7.65 (1H, m), 7.85–8.00 (1H, m), 8.07 (1H, brs), 8.34 (1H, brs), 10.94 (1H, s)

10 MS (ESI,  $m/z$ ): 525 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

化合物 2 – 1 3 5

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 2.25–2.60 (8H, m), 3.38 (2H, s), 3.62 (2H, s), 3.71 (6H, s), 6.30–6.40 (1H, m), 6.40–6.55 (2H, m), 6.58 (1H, d,  $J=3.4\text{Hz}$ ), 7.32 (1H, d,  $J=3.4\text{Hz}$ ), 7.55–7.65 (1H, m), 7.85–7.95 (1H, m), 8.08 (1H, brs), 8.35 (1H, brs), 10.95 (1H, s)

15 MS (ESI,  $m/z$ ): 555 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

化合物 2 – 1 3 6

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 2.25–2.65 (8H, m), 3.49 (2H, s), 3.63 (2H, s), 6.50–6.65 (1H, m), 7.30–7.45 (2H, m), 7.50–7.80 (2H, m), 7.85–8.00 (1H, m), 8.00–8.20 (1H, m), 8.25–8.55 (3H, m), 10.95 (1H, s)

20 MS (ESI,  $m/z$ ): 496 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

化合物 2 – 1 3 7

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 2.30–2.60 (8H, m), 3.50 (2H, s), 3.64 (2H, s), 6.55–6.65 (1H, m), 7.25–7.40 (3H, m), 7.55–7.65 (1H, m), 7.85–8.00 (1H, m), 8.00–8.15 (1H, m), 8.25–8.45 (1H, m), 8.45–8.60 (2H, m), 10.95 (1H, s)

25 MS (ESI,  $m/z$ ): 496 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

化合物 2 – 1 3 8

MS (ESI, m/z): 539 (M+H)<sup>+</sup>

化合物 2-139

MS (ESI, m/z): 571 (M+H)<sup>+</sup>

化合物 2-140

- 5 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.98 (3H, s), 2.35-2.55 (4H, m), 3.35-3.55 (4H, m), 3.68 (2H, s), 6.61 (1H, d, J=3.5Hz), 7.34 (1H, d, J=3.5Hz), 7.55-7.70 (1H, m), 7.85-7.95 (1H, m), 8.11 (1H, brs), 8.38 (1H, brs), 10.97 (1H, s)

化合物 2-141

- 10 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.35-2.65 (4H, m), 3.50-3.80 (4H, m), 6.55-6.70 (1H, m), 7.30-7.50 (6H, m), 7.55-7.70 (1H, m), 7.85-8.00 (1H, m), 8.12 (1H, brs), 8.39 (1H, brs), 10.97 (1H, s)

MS (ESI, m/z): 509 (M+H)<sup>+</sup>

化合物 2-142

- 15 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.38 (9H, s), 2.35-2.50 (4H, m), 3.66 (2H, s), 6.61 (1H, d, J=3.4Hz), 7.34 (1H, d, J=3.4Hz), 7.55-7.70 (1H, m), 7.85-8.00 (1H, m), 8.11 (1H, brs), 8.38 (1H, brs), 10.97 (1H, s)

MS (ESI, m/z): 505 (M+H)<sup>+</sup>

化合物 2-143

- 20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.35-2.80 (12H, m), 3.67 (2H, s), 5.12 (2H, s), 5.70 (1H, brs), 6.35-6.45 (1H, m), 6.48 (1H, brs), 6.95-7.10 (1H, m), 7.20-7.45 (6H, m), 8.10-8.25 (1H, m), 10.72 (1H, brs)

化合物 2-144

- 25 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.45-3.60 (2H, m), 3.60-3.80 (2H, m), 4.00-4.20 (2H, m), 4.67 (2H, s), 5.11 (2H, m), 6.62 (1H, d, J=3.1Hz), 7.25-7.45 (6H, m), 7.50-7.65 (1H, m), 7.85-8.00 (1H, m), 8.08 (1H, brs), 8.36 (1H, brs), 11.01 (1H, s)

MS (ESI, m/z): 553 (M+H)<sup>+</sup>

化合物 2-145

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.60-1.80 (3H, m), 2.20-2.80 (10H, m), 3.75 (2H, s), 6.57 (1H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 7.32 (1H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 7.55-7.65 (1H, m), 7.85-8.00 (1H, m), 8.10 (1H, brs), 8.40 (1H, brs), 11.00 (1H, brs)

#### 5 実施例 4

5-フルオロ-3-(4-ヒドロキシ-3-モルホリン-4-イルメチルベンゾイルアミノ)ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 3-1)

3-(4-ベンジルオキシ-3-モルホリン-4-イルメチルベンゾイルアミノ)-5-フルオロベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 1-202), 0.026g) をテトラヒドロフラン (3mL) に溶かし、1.0%パラジウム炭素 (50%wet, 0.025g) を加え、室温水素雰囲気下にて6時間攪拌した。触媒を濾去後、濾液を減圧下濃縮して得られた残留物をメタノールにてコンディショニングしたSCXイオン交換カラム (アルゴノート社製 1g、溶出溶媒: メタノール) にて精製し、表題化合物 (0.01g) を得た。

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 2.45-2.80 (4H, m), 2.96 (1H, brs), 3.65-4.00 (6H, m), 5.78 (1H, brs), 6.43 (1H, brs), 6.90-7.00 (1H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.70-7.80 (1H, m), 7.85-7.95 (1H, m), 8.30-8.40 (1H, m), 10.73 (1H, brs)

20 3-(4-ベンジルオキシ-3-モルホリン-4-イルメチルベンゾイルアミノ)-5-フルオロベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 1-202) の代わりに、3-(4-ベンジルオキシ-3-モルホリン-4-イルメチルベンゾイルアミノ)-5,7-ジフルオロベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 1-203)、3-(4-ベンジルオキシ-3-モルホリン-4-イルメチルベンゾイルアミノ)-6-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 1-204)、3-(4-ベンジルオキシ-3-モルホリン-4-イルメチルベンゾイルアミノ)-6-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 1-205)、N-(2-カルバモイル-5-フルオロベンゾフラン-3-イル)イソフタルアミド酸ベンジル (化合物 1-235)、3-{4-[3-(2-カルバ

モイルー 5, 7-ジフルオロベンゾフラン-3-イルカルバモイル) ベンジル]  
 ピペラジン-1-イル} プロピオン酸ベンジル (化合物 2-53)、4-[3-  
 (2-カルバモイルー 5, 7-ジフルオロベンゾフラン-3-イルカルバモイ  
 ル) ベンジル] -3-オキソピペラジン-1-カルボン酸ベンジル (化合物 2-  
 55) および 4-[5-(2-カルバモイルー 5, 7-ジフルオロベンゾフラン  
 -3-イルカルバモイル) フラン-2-イルメチル] -3-オキソピペラジン-  
 1-カルボン酸ベンジル (化合物 2-144) を用い、実施例 4 と同様の方法に  
 より、化合物 3-2~3-8 を合成した。これらを表 4 に示した。

10 [表 4]

化合物 No.	構造式	化合物 No.	構造式
3-1		3-5	
3-2		3-6	
3-3		3-7	
3-4		3-8	

化合物 3-2~3-8 の物性値を以下に示した。

化合物 3-2

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{MeOD-d}_4$ )  $\delta$  ppm: 2.50-2.80 (4H, m), 3.70-3.85 (4H, m), 3.  
 83 (2H, s), 6.90-7.10 (2H, m), 7.70-7.90 (2H, m), 8.05-8.15 (1H, m)

## 化合物 3 - 3

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 2.50 (3H, s), 2.40-2.80 (4H, m), 3.70-3.85 (4H, m), 3.82 (2H, s), 5.54 (1H, brs), 6.36 (1H, brs), 6.90-6.95 (1H, m), 7.10-7.25 (2H, m), 7.75-7.80 (1H, m), 7.85-7.95 (1H, m), 8.45-8.55 (1H, m), 10.80 (1H, brs)

## 化合物 3 - 4

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 2.40-2.80 (4H, m), 2.99 (1H, brs), 3.70-3.85 (6H, m), 3.89 (3H, s), 5.52 (1H, brs), 6.30 (1H, brs), 6.85-7.00 (3H, m), 7.70-7.80 (1H, m), 7.85-7.95 (1H, m), 8.50-8.60 (1H, m), 10.86 (1H, brs)

## 10 化合物 3 - 5

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 7.35-7.50 (1H, m), 7.62-7.80 (2H, m), 7.90-8.09 (2H, m), 8.15-8.35 (3H, m), 8.60 (1H, s), 11.13 (1H, s), 12.80-13.78 (1H, br)

## 化合物 3 - 6

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{MeOD-d}_4$ )  $\delta$  ppm : 2.40-2.85 (6H, m), 2.95-3.20 (4H, m), 3.70 (2H, s), 7.15-7.30 (1H, m), 7.45-7.65 (2H, m), 7.85-8.10 (3H, m)

## 化合物 3 - 7

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 2.85-2.95 (2H, m), 3.15-3.30 (2H, m), 4.62 (2H, s), 7.50-7.70 (3H, m), 7.75-8.00 (3H, m), 8.10 (1H, brs), 8.37 (1H, brs), 10.99 (1H, s)

MS (ESI,  $m/z$ ): 429 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

## 化合物 3 - 8

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 2.60-2.85 (1H, m), 2.93 (2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 3.29 (2H, s), 3.39 (2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 4.62 (2H, s), 6.60 (1H, d,  $J=3.4\text{Hz}$ ), 7.34 (1H, d,  $J=3.4\text{Hz}$ ), 7.50-7.65 (1H, m), 7.85-8.00 (1H, m), 8.11 (1H, brs), 8.39 (1H, brs), 10.99 (1H, s)

MS (ESI,  $m/z$ ): 419 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

## 実施例 5

5, 7-ジフルオロ-3-[5-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フラン-2-カルボニル]アミノベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物4-1)

二塩化フラン-2,5-ジカルボニル(0.073g)のテトラヒドロフラン(3ml)溶液  
5 に、氷冷下3-アミノ-5,7-ジフルオロベンゾフラン-2-カルボキサミド  
(0.08g)、N,N-ジメチルアニリン(0.096ml)を順次加え、室温にて一晩攪拌し  
た。反応混合物に1-メチルピペラジン(0.085mL)を加え、3時間攪拌した。反  
応混合物に水及び酢酸エチルを加え、有機層を分離後、水で洗浄した。得られた  
10 有機層を2mol/L塩酸にて抽出し、水層を酢酸エチルにて洗浄した。得られた水  
層を飽和炭酸ナトリウム水溶液にてアルカリ性とした後、酢酸エチルを加え、有  
機層を分離後、水、飽和炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄し、無  
水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去し、得られた残留物をア  
ミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：ヘキサン/酢酸  
エチル=9/1-0/1)にて精製し、表題化合物(0.004g)を得た。構造式を表  
15 5に示した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{MeOD-d}_4$ )  $\delta$  ppm: 2.30-2.65 (6H, m), 2.37 (3H, s), 3.95-4.  
20 20 (2H, m), 7.00-7.10 (1H, m), 7.20 (1H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 7.35 (1H, d,  $J=3.5$   
Hz), 8.10-8.25 (1H, m)

20 1-メチルピペラジンの代わりに1-ベンジルピペラジンを用い、実施例5と  
同様の方法により、3-[5-(4-ベンジルピペラジン-1-カルボニル)フ  
ラン-2-カルボニル]アミノ-5,7-ジフルオロベンゾフラン-2-カルボ  
キサミド (化合物4-2) を合成した。構造式を表5に示した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 2.50-2.70 (4H, m), 2.88 (2H, s), 3.55-3.  
25 65 (2H, m), 3.90-4.10 (2H, m), 6.04 (1H, brs), 6.69 (1H, brs), 7.00-7.40  
(8H, m), 8.15-8.25 (1H, m)

#### 実施例6

5-(2-カルバモイル-5,7-ジフルオロベンゾフラン-3-イルカルバモ

イル) フラン-2-カルボン酸 (化合物5-1)

二塩化フラン-2,5-ジカルボニル(0.073g)のテトラヒドロフラン(3ml)溶液に、氷冷下3-アミノ-5,7-ジフルオロベンゾフラン-2-カルボキサミド(0.08g)、N,N-ジメチルアニリン(0.096ml)を順次加え、室温にて一晩撹拌した。反応混合物に飽和炭酸ナトリウム水溶液及び酢酸エチルを加え、水層を分離後、酢酸エチルで洗浄した。得られた水層に2mol/L塩酸を加え、析出物を濾取した。水、メタノールで順次洗浄し、表題化合物(0.018g)を得た。構造式を表5に示した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 7.40 (1H, d, J=3.8Hz), 7.47 (1H, d, J=3.8Hz), 7.55-7.65 (1H, m), 7.75-7.90 (1H, m), 8.09 (1H, brs), 8.36 (1H, brs), 11.09 (1H, brs), 13.69 (1H, brs)

#### 実施例7

5-フルオロ-3-[3-(1-ヒドロキシエチル)ベンゾイルアミノ]ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物6-1)

3-(3-アセチルベンゾイルアミノ)-5-フルオロベンゾフラン-2-カルボキサミド(化合物1-236, 0.045g)、テトラヒドロフラン(5mL)及びメタノール(3mL)の混合物に、水素化ホウ素ナトリウム(0.02g)を加え、室温にて2時間撹拌した。反応混合物に水を加え、さらに1時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮して得られた残留物に水及び酢酸エチルを加え、有機層を分離後、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=3/1-0/1)にて精製し、表題化合物(0.038g)を得た。構造式を表5に示した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.54 (3H, d, J=6.5Hz), 3.47 (1H, d, J=4.0Hz), 4.95-5.05 (1H, m), 6.48 (1H, brs), 6.65 (1H, brs), 7.15-7.25 (1H, m), 7.35-7.55 (2H, m), 7.60-7.70 (1H, m), 7.85-7.95 (1H, m), 8.00-8.10 (1H, m), 8.30-8.40 (1H, m), 10.96 (1H, brs)



3- (3-アセチルベンゾイルアミノ) -5-フルオロベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物1-236) の代わりに、3- (5-アセチルフラン-2-カルボニル) アミノ-5-フルオロベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物1-304) を用い、実施例7-1と同様の方法により、5-フルオロ-3-  
5 [5- (1-ヒドロキシエチル) フラン-2-カルボニル] アミノベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物6-2) を合成した。構造式を表5に示した。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.63 (3H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.34 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 4.90-5.05 (1H, m), 6.09 (1H, brs), 6.44 (1H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 6.51 (1H, brs), 7.15-7.25 (1H, m), 7.23 (1H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 7.30-7.40 (1H, m), 8.30-  
10 8.40 (1H, m), 10.88 (1H, brs)

#### 実施例8

5, 7-ジフルオロ-3- [3- (1H-テトラゾール-5-イル) ベンゾイルアミノ] ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物7-1)  
15 3- (3-シアノベンゾイルアミノ) -5, 7-ジフルオロベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物1-206, 0.12g)、アジ化ナトリウム (0.093g)、トリメチルアミン塩酸塩 (0.101g) 及び1-メチル-2-ピロリドン (3mL) の混合物を130℃にて一晩攪拌した。反応混合物に水 (7mL) を加え、さらに濃塩酸を加え、酸性とした後、室温にて1時間攪拌した。析出物を濾取し、得られた粗生成  
20 物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=19/1-5/1) にて精製し、表題化合物 (0.046g) を得た。構造式を表5に示した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 7.55-7.65 (1H, m), 7.70-7.90 (2H, m), 8.08 (1H, brs), 8.10-8.20 (1H, m), 8.25-8.35 (1H, m), 8.34 (1H, brs), 8.65-8.75  
25 (1H, m), 11.08 (1H, brs)

#### 実施例9

7-エトキシ-5-フルオロ-3- (4-フルオロベンゾイルアミノ) ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物8-1)

5-フルオロ-3-(4-フルオロベンゾイルアミノ)-7-ヒドロキシベンゾフラン-2-カルボキサミド(化合物1-178, 0.08g)、炭酸カリウム(0.1g)及びN,N-ジメチルホルムアミド(2mL)の混合物に、室温にてヨードエタン(0.029mL)を加え、60℃にて一晩撹拌した。反応混合物に水を加え、析出物を濾別し、表題化合物(0.04g)を得た。構造式を表5に示した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.43 (3H, t, J=7.1Hz), 4.26-4.36 (2H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.35-7.50 (3H, m), 7.90-8.25 (4H, m), 10.89 (1H, s)

#### 実施例10

10 5,7-ジフルオロ-3-(5-ピペラジーン-1-イルメチルフラン-2-カルボニル)アミノベンゾフラン-2-カルボキサミド(化合物9-1)

4-[5-(2-カルバモイル-5,7-ジフルオロベンゾフラン-3-イルカルバモイル)フラン-2-イルメチル]ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチル(化合物2-142, 0.44g)の4mol/L塩化水素酢酸エチル溶液(18mL)を室温にて4時間撹拌した。反応混合物を減圧下にて溶媒を留去し、得られた残留物を酢酸エチル、メタノール及び1mol/L水酸化ナトリウム水溶液に溶かし、室温にて20分間撹拌した。反応混合物に水及び酢酸エチルを加え、有機層を分離後、減圧下にて溶媒を留去し、表題化合物(0.166g)を得た。構造式を表5に示した。

20 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.30-2.50 (4H, m), 2.65-2.80 (4H, m), 3.59 (2H, s), 6.50-6.65 (1H, m), 7.25-7.40 (1H, m), 7.50-7.65 (1H, m), 7.85-8.00 (1H, m), 8.06 (1H, brs), 8.39 (1H, brs)

#### 実施例11

25 6-クロロ-3-(4-フルオロ-3-モルホリン-4-イルメチルベンゾイルアミノ)ベンゾフラン-2-カルボキサミド(化合物10-1)

4-フルオロ-3-メチル安息香酸(0.1g)、N-ブロモスクシンイミド(0.121g)、過酸化ベンゾイル(0.021g、25%含水)及び四塩化炭素の混合物を4時間加熱還流した。不溶物を濾去し、得られた濾液を減圧下にて濃縮し、得られ

た残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン：酢酸エチル＝9：1→4：1：酢酸1%添加）にて精製し、3-ブロモメチル-4-フルオロ安息香酸(0.151g)を得た。

得られた3-ブロモメチル-4-フルオロ安息香酸と塩化チオニル(2mL)の混合物に室温にてN, N-ジメチルホルムアミド(1滴)を加え、80℃にて2.5時間  
5 攪拌した。反応混合物を減圧下にて濃縮し、得られた残留物を再びテトラヒドロフラン(1mL)に溶かし、得られた溶液を3-アミノ-6-クロロベンゾフラン-2-カルボキサミド(0.1g)、ジメチルアニリン(0.19mL)及びテトラヒドロフラン(2mL)の混合物に加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、析出物を  
10 濾取し、3-(3-ブロモメチル-4-フルオロベンゾイルアミノ)-6-クロロベンゾフラン-2-カルボキサミド(0.042g)を得た。

得られた3-(3-ブロモメチル-4-フルオロベンゾイルアミノ)-6-クロロベンゾフラン-2-カルボキサミド、モルホリン(0.0092g)、PS-NMM（登録商標）樹脂（アルゴノート社製、100～200メッシュ、1%ジビニルベンゼン、  
15 1.98mmol/g樹脂、0.152g）及び1-メチル-2-ピロリドン(2mL)の混合物を80℃にて1時間攪拌した。室温に放冷した後、TMI-イソシアナート（登録商標）（ミモトープ社製、D-type、100μmol/unit、2units）を加え、80℃にて2時間攪拌した。反応混合液をメタノールにてコンディショニングした  
20 SCXイオン交換カラム（アルゴノート社製、2g、洗浄溶媒：N, N-ジメチルホルムアミド、溶出溶媒：2mol/Lアンモニアメタノール溶液）にて精製し、表題化合物(0.024g)を得た。構造式を表5に示した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 2.35-2.50 (4H, m), 3.50-3.70 (6H, m), 7.35-7.50 (2H, m), 7.70-7.80 (1H, m), 7.90-8.15 (3H, m), 8.15-8.35 (2H, m), 11.05 (1H, s)

25 MS (ESI, m/z) : 432 (M+H)<sup>+</sup>

## 実施例 1 2

3-[5-(3-ジメチルアミノメチルフェニル)フラン-2-カルボニル]アミノ-5, 7-ジフルオロベンゾフラン-2-カルボキサミド（化合物 1 1-1

)

3- [5- (3-クロロメチルフェニル) フラン-2-カルボニル] アミノ-  
5, 7-ジフルオロベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 1-316,  
0.041g)、ジメチルアミン塩酸塩 (0.0282g)、PS-NMM (登録商標) 樹脂 (アル  
5 ゴノート社製、100~200メッシュ、1%ジビニルベンゼン、1.98mmol/g樹脂、  
0.144g) 及び1-メチル-2-ピロリドン (2mL) の混合物を80℃にて7.5時間攪  
拌した。室温に放冷した後、TMI-イソシアナート (登録商標) (ミモトープ社  
製、D-type、100µmol/unit、3units) を加え、80℃にて4時間攪拌した。反  
応混合液をメタノールにてコンディショニングしたSCXイオン交換カラム (アル  
10 ゴノート社製、2g、洗浄溶媒: N, N-ジメチルホルムアミド、溶出溶媒: 2mol/L  
アンモニアメタノール溶液) にて精製し、表題化合物 (0.0045g) を得た。構造式  
を表5に示した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.18 (6H, s), 3.47 (2H, s), 7.20-7.40 (2H, m),  
7.40-7.55 (2H, m), 7.55-7.65 (1H, m), 7.75-7.90 (2H, m), 7.95-8.10 (1H,  
15 m), 8.16 (1H, brs), 8.39 (1H, brs), 11.30 (1H, s)  
MS (ESI, m/z): 440 (M+H)<sup>+</sup>

3- [5- (3-クロロメチルフェニル) フラン-2-カルボニル] アミノ-  
5, 7-ジフルオロベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 1-316) の  
20 代わりに、N- (2-カルバモイル-5, 7-ジフルオロベンゾフラン-3-イル)  
-6- (3-クロロメチルフェノキシ) ニコチンアミド (化合物 1-357)  
) を用い、実施例 12 と同様の方法により、N- (2-カルバモイル-5, 7-  
ジフルオロベンゾフラン-3-イル) -6- (3-ジメチルアミノメチルフェノ  
キシ) ニコチンアミド (化合物 11-2) を合成した。構造式を表5に示した。

25 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.17 (6H, brs), 3.44 (2H, brs), 7.05-7.30 (4H,  
m), 7.35-7.80 (3H, m), 8.07 (1H, brs), 8.34 (1H, brs), 8.35-8.50 (1H,  
m), 8.75-8.85 (1H, m), 10.88 (1H, brs)

[表 5]

化合物 No.	構造式	化合物 No.	構造式
4-1		8-1	
4-2		9-1	
5-1		10-1	
6-1		11-1	
6-2		11-2	
7-1			

試験例 1

ヒトアデノシンA<sub>2A</sub>受容体阻害作用試験

5 1) ヒトアデノシンA<sub>2A</sub>受容体発現細胞の作成

対数増殖期の CHO-K1 細胞をトリプシン処理し、10%ウシ胎仔血清（三光純薬社製）を含む D-MEM/F-12 培地（インビトロジェン社製）で浮遊状態にした。これに OPTI-MEM I（インビトロジェン社製）で調製したヒトアデノシンA<sub>2A</sub>受容体発現用のプラスミドとトランスフェクション試薬 Lipofectamine 2000（インビ

トロジェン社製)の混合液を加えた。この細胞懸濁液をポリ-D-リジンコート  
96 ウェルプレートへ細胞  $5 \times 10^4$  個/well でまき、37℃、5% CO<sub>2</sub> の条件下で  
24~30 時間培養後、試験に使用した。

## 2) ヒトアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体阻害活性の測定

- 5 試験化合物をまずジメチルスルホキシドで溶解した後、細胞由来のリガンドで  
あるアデノシンを不活化するアデノシンデアミナーゼ 2.5 ユニット/mL (カルビ  
オケム社製) およびホスホジエステラーゼ阻害剤である Rolipram (シグマ社  
製) 30 μM を含む D-MEM/F-12 培地で調製した。

- 細胞を D-MEM/F-12 培地 150 μL/well で 2 回洗浄し、試験化合物を 50 μL ずつ加え  
10 た。37℃、5% CO<sub>2</sub> 下で 10 分間培養後、アデノシンデアミナーゼおよび Rolipram  
を含む D-MEM/F-12 培地で調製した 1.2 nM の 5' -N-エチルカルボキシアミドア  
デノシン (NECA; シグマ社製) を 50 μL ずつ加え、37℃、5% CO<sub>2</sub> 下で 25 分間培  
養した。この反応の停止およびそれ以降の cAMP の測定は、アプライドバイオシス  
テムズ社製の cAMP エンザイムイムノアッセイキットを用いて行った。化学発光の  
15 検出は Microplate Luminometer TR717 (アプライドバイオシステムズ社製) を使用  
した。

NECA 刺激 cAMP 産生に対する試験化合物の阻害率および K<sub>i</sub> を以下の式に従って  
算出した。

- 阻害率 (%) =  $[1 - \{ (\text{NECA と試験化合物共存下での cAMP 量} - \text{アデノシンデアミナーゼおよび Rolipram を含む D-MEM/F-12 培地のみの cAMP 量}) / (\text{NECA 単独刺激の cAMP 量} - \text{アデノシンデアミナーゼおよび Rolipram を含む D-MEM/F-12 培地のみの cAMP 量}) \}] \times 100$

また試験化合物と同一プレートで測定、算出した NECA に対する K<sub>m</sub> を用い、阻  
害定数 K<sub>i</sub> を、以下の式に従って算出した。

- 25  $K_i = IC_{50} / \{1 + (6 \times 10^{10} / K_m)\}$

その結果を下記の表 6 に示した。



〔表 6〕

化合物番号	K <sub>i</sub> 値 (nM)	化合物番号	K <sub>i</sub> 値 (nM)
1-1	8.5	1-150	2.2
1-2	4.1	1-153	9.2
1-15	6.5	1-155	8.1
1-16	0.9	1-156	9.8
1-36	6.4	1-159	3.3
1-91	6.5	1-161	7.0
1-108	9.3	1-213	2.1
1-109	2.7	1-249	4.6
1-119	1.9	1-275	0.5
1-121	0.8	2-1	8.0
1-125	1.2	2-7	8.6
1-133	3.2	2-129	1.6
1-138	4.5	2-138	2.0
1-141	9.3	2-142	2.0
1-145	2.7	6-2	1.1

## 試験例 2

ハロペリドール誘発カタレプシーに対する作用

- 5 薬物誘発パーキンソンモデルを用いて化合物のパーキンソン病治療薬としての有用性を評価した。パーキンソン病は、黒質から線条体に投射するドパミン神経細胞の変性・脱落を伴い、線条体のドパミン量が著明に減少することによって引き起こされる運動機能障害である。ラットにドパミンD<sub>2</sub>受容体遮断作用のあるハロペリドールを投与すると、ドパミン性神経伝達を遮断するためパーキンソン様
- 10 症状の一つであるカタレプシーを起こす。

雄性ラット (Crj: CD(SD) IGS、体重210-260g、日本チャールズ・リバー株式会社)、1群3-5匹に、ドパミンD<sub>2</sub>拮抗薬ハロペリドール (セレネース注射液、大日本製薬株式会社) 1mg/kgを腹腔内投与し、その5時間後にカタレプシー症状を水



平棒試験 (Morelli and Chiara, Eur. J. Pharmacol. 117: 179-185 (1985)) を用いて測定した。被験化合物 (10mg/kg) は、PEG400に溶解しカタレプシー症状観察の2時間前に経口投与した。また対照群として、PEG400を同様に経口投与した。ラットの両前肢を高さ10-12cmに設定した棒 (直径3mm) に懸け静止したときから両前肢が棒から落ちるまでの時間を測定し、カタレプシー持続時間とした。最大180秒まで測定し、結果を表7に示した。

〔表7〕

群	カタレプシー持続時間 (秒)
対照群	180.0
化合物 1-2	91.6
化合物 1-16	116.4
化合物 1-121	48.2
化合物 1-155	38.3

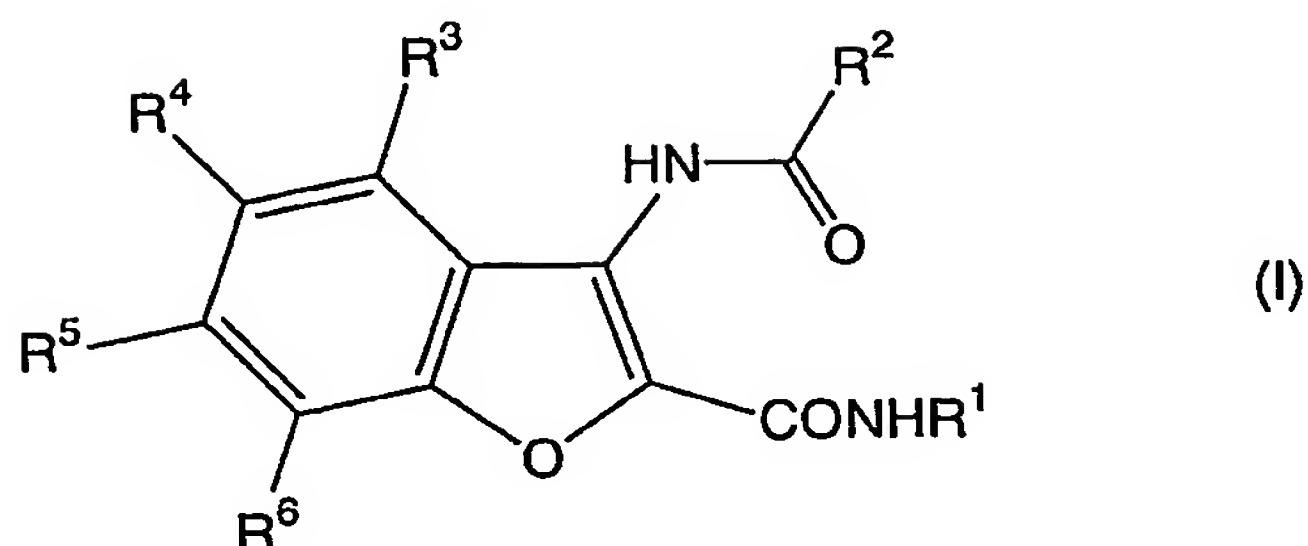
本発明の化合物は、優れたカタレプシー改善作用を示し、パーキンソン病治療薬としての有用性が確認された。

## 〔産業上の利用可能性〕

一般式 (I) で表される化合物は、優れたアデノシン  $A_{2A}$  受容体拮抗作用を有するのでアデノシン  $A_{2A}$  受容体が媒介する疾患、例えば、運動機能障害、うつ病、不安症、認知機能障害、脳虚血性障害、レストレスレッグス症候群などの治療または予防剤として有用である。

## 請求の範囲

## 1. 一般式 (I) :



〔式中、

5      $R^1$ は、水素原子または低級アルキル基であり；

$R^2$ は、以下のa) ~ o) :

a) 低級アルキル基、

b) ハロ低級アルキル基、

c) ヒドロキシ低級アルキル基、

10    d) シクロアルキル基、

e) アリールシクロアルキル基、

f) ヘテロシクロアルキル基、

g) 非置換もしくは $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ および $X^5$ からなる群から選択される  
1 ~ 5 個の基で置換されるアリール基、

15    h) 非置換もしくは $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ および $X^5$ からなる群から選択される  
1 ~ 5 個の基で環が置換されるアラルキル基、

i) 非置換もしくは $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ および $X^5$ からなる群から選択される  
1 ~ 5 個の基で環が置換されるアリールアルケニル基、

j) 低級アルコキシ基または低級アシルオキシ基から選択される基で置換され  
20    る低級アルキル基、

k) 非置換もしくは $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ および $X^5$ からなる群から選択される  
1 ~ 5 個の基で環が置換されるアリールオキシ低級アルキル基、

l) 非置換もしくは $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ および $X^5$ からなる群から選択される  
1 ~ 5 個の基で環が置換されるアラルキルオキシ低級アルキル基、

m) 非置換もしくは $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ および $X^5$ からなる群から選択される  
1～5個の基で環が置換されるアリールスルファニル低級アルキル基、

n) 非置換もしくは $X^6$ 、 $X^7$ および $X^8$ からなる群から選択される1～3個の  
基で環が置換されるヘテロアリール基、または

5 o) 非置換もしくは $X^6$ 、 $X^7$ および $X^8$ からなる群から選択される1～3個の  
基で環が置換されるヘテロアリール低級アルキル基であり；

$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ および $X^5$ は、それぞれ独立して、以下のa)～x)：

- a) ハロゲン原子、
- b) 低級アルキル基、
- 10 c) ハロ低級アルキル基、
- d) シクロアルキル基、
- e) 低級アルコキシ基、
- f) ハロ低級アルコキシ基、
- g) シクロアルキルオキシ基、
- 15 h) ヘテロシクロアルキルオキシ基、
- i) 低級アルコキシ低級アルコキシ基、
- j) ヒドロキシ低級アルキル基、
- k) 水酸基、
- l) カルボキシ基、
- 20 m) 低級アルコキシカルボニル基、
- n) アラルキルオキシカルボニル基、
- o) 低級アシル基、
- p) シアノ基、
- q)  $-A^1-NR^{20}R^{21}$ 、
- 25 r)  $-A^2-SR^{22}$ 、
- s)  $-SO_2NR^{23}R^{24}$ 、

t) 非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ低級アルコキシ基およびジ低級アルキルアミノ低級アルキル基から独立して選択される1～3個の基で置換されるフェニ

ル基、

u) 非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ低級アルコキシ基およびジ低級アルキルアミノ低級アルキル基から独立して選択される 1～3 個の基で環が置換されるフェノキシ基、

v) 非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ低級アルコキシ基およびジ低級アルキルアミノ低級アルキル基から独立して選択される 1～3 個の基で置換されるヘテロアリール基、

10 w) 非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ低級アルコキシ基およびジ低級アルキルアミノ低級アルキル基から独立して選択される 1～3 個の基で環が置換されるヘテロアリールオキシ基、または

15 x) アリール基もしくはヘテロアリール基から選択される基で置換される低級アルコキシ基を表すか、

あるいは  $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$  および  $X^5$  のうち 2 つが隣接する場合、それらが一緒になって  $-O(CH_2)_mO-$ 、 $-O(CH_2)_n-$ 、または  $-(CH_2)_p-$  で表される基を形成し；

20  $R^{20}$  および  $R^{21}$  は、それぞれ独立して、水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、橋かけ環状炭化水素基、ヘテロアリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基またはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基を表すか、あるいは  $R^{20}$  および  $R^{21}$  が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、非置換あるいは以下の a)

25 ～p) からなる群：

a) 低級アルキル基、

b) シクロアルキル基、

c) 非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基およびハロ低級アルコキシ基から独立して選択

される1～3個の基で置換されるフェニル基、

d) 非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基およびハロ低級アルコキシ基から独立して選択される1～3個の基で環が置換されるアラルキル基、または環の隣接する炭素原子が、

5     $-\text{O}-\text{(CH}_2\text{)}_m-\text{O}-$ で置換されるアラルキル基、

e) ヘテロアリール基、

f) ヘテロアリール低級アルキル基、

g) 水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、アラルキルオキシカルボニル基、環状アミノカルボニル基またはジ低級アルキルアミノ基から選択される基で

10    置換される低級アルキル基、

h) 水酸基、

i) オキソ基、

j) 低級アルコキシカルボニル基、

k) アラルキルオキシカルボニル基、

15    l) カルバモイル基、

m) 低級アシル基、

n) ベンゾイル基、

o) ジ低級アルキルアミノ基、および

p) ジフェニルメチレン基

20    から独立して選択される1～2個の基で置換される環状アミノ基を形成し；

$A^1$ は、結合、 $C_{1-3}$ アルキレン基またはカルボニル基を表し；

$A^2$ は、結合または $C_{1-3}$ アルキレン基を表し；

$R^{22}$ は、以下のa)～d)：

a) 低級アルキル基、

25    b) 非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基およびハロ低級アルコキシ基から独立して選択される1～3個の基で置換されるフェニル基、

c) 非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基およびハロ低級アルコキシ基から独立して選択

される 1 ～ 3 個の基で置換されるヘテロアリール基、または

d) ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基であり；

$R^{23}$  および  $R^{24}$  は、それぞれ独立して水素原子または低級アルキル基を表すか、あるいは  $R^{23}$  および  $R^{24}$  が、それらが結合している窒素原子と一緒になっ

5 て、非置換または以下からなる群：低級アルキル基もしくはアラルキル基から選択される基で置換される環状アミノ基を形成し；

m は、1 または 2 であり；

n は、2 または 3 であり；

p は、3 または 4 であり；

10  $X^6$ 、 $X^7$  および  $X^8$  は、それぞれ独立して、以下の a) ～ s)：

a) ハロゲン原子、

b) 低級アルキル基、

c) ハロ低級アルキル基、

d) ヒドロキシ低級アルキル基、

15 e) シクロアルキル基、

f) ヘテロシクロアルキル低級アルキル基、

g) 低級アルコキシ基、

h) ハロ低級アルコキシ基、

i) 低級アシル基、

20 j) カルボキシ基、

k)  $-A^1-NR^{20}R^{21}$ 、

l)  $-A^2-SR^{22}$ 、

m)  $-SO_2NR^{23}R^{24}$ 、

25 n) 非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ低級アルコキシ基およびジ低級アルキルアミノ低級アルキル基から独立して選択される 1 ～ 3 個の基で環が置換されるフェニル基、

o) 非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ低級アルコキシ基およびジ低級アルキル

アミノ低級アルキル基から独立して選択される 1 ～ 3 個の基で環が置換されるフェノキシ基、

p) 非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ低級アルコキシ基およびジ低級アルキル

5 アミノ低級アルキル基から独立して選択される 1 ～ 3 個の基で環が置換されるアラルキル基、

q) 非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ低級アルコキシ基およびジ低級アルキルアミノ低級アルキル基から独立して選択される 1 ～ 3 個の基で環が置換されるヘ

10 テロアリール基、

r) 非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ低級アルコキシ基およびジ低級アルキルアミノ低級アルキル基から独立して選択される 1 ～ 3 個の基で置換されるヘテロアリールオキシ基、または

15 s) アラルキルオキシ基であり；

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ は、それぞれ独立して、以下の a) ～ m)：

a) 水素原子、

b) ハロゲン原子、

c) 低級アルキル基、

20 d) ハロ低級アルキル基、

e) 低級アルコキシ基、

f) ハロ低級アルコキシ基、

g) 水酸基、

h) シアノ基、

25 i) 非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基およびハロ低級アルコキシ基から独立して選択される 1 ～ 3 個の基で環が置換されるアリール基、

j) 非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基およびハロ低級アルコキシ基から独立して選択



される1～3個の基で環が置換されるアラルキルオキシ基、

k) ジ低級アルキルアミノ基、

l) 低級アルキルスルファニル基、または

5 m) ニトロ基を表すか、あるいは $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ のうち2つが隣接する場合、それらが一緒になって $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ で表される基を形成し、但し、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ の少なくとも一つは、水素原子以外である；

但し、1-アセチルアミノナフト[2,1-b]フラン-2-カルボキサミド、1-ベンゾイルアミノナフト[2,1-b]フラン-2-カルボキサミド、3-ベンゾイル  
10 アミノ-5-クロロベンゾフラン-2-カルボキサミド、5-クロロ-3-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)アセチルアミノ]ベンゾフラン-2-カルボキサミド、5-ブロモ-3-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)アセチルアミノ]ベンゾフラン-2-カルボキサミド、5-クロロ-3-(2-クロロアセチルアミノ)ベンゾフラン-2-カルボキサミドおよび3-アセチルアミノ-5-  
15 -クロロベンゾフラン-2-カルボキサミドを除く]で表される化合物またはそのプロドラッグ、あるいは薬理学的に許容される塩。

2.  $R^1$ が、水素原子である、請求項1に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

20

3.  $R^3$ が、水素原子である、請求項2に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

4.  $R^2$ が、以下のa)～h)：

25

a) 低級アルキル基、

b) シクロアルキル基、

c) 非置換もしくは $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ および $X^5$ からなる群から選択される  
1～5個の基で置換されるアリール基、

d) 非置換もしくは $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ および $X^5$ からなる群から選択される

- 1 ～ 5 個の基で環が置換されるアラルキル基、  
e) 低級アルコキシ低級アルキル基、  
f) 非置換もしくは  $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$  および  $X^5$  からなる群から選択される  
1 ～ 5 個の基で環が置換されるアリールオキシ低級アルキル基、  
5 g) 非置換もしくは  $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$  および  $X^5$  からなる群から選択される  
1 ～ 5 個の基で環が置換されるアラルキルオキシ低級アルキル基、または  
h) 非置換もしくは  $X^6$ 、 $X^7$  および  $X^8$  からなる群から選択される 1 ～ 3 個の  
基で環が置換されるヘテロアリール基であり、  
 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ 、 $X^6$ 、 $X^7$  および  $X^8$  が、請求項 1 に記載した通り  
10 である、請求項 3 に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。
5.  $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、低級  
アルキル基、ハロ低級アルキル基または低級アルコキシ基であり、但し、 $R^4$ 、  
 $R^5$  および  $R^6$  の少なくとも 1 つは水素原子以外である、請求項 4 記載の化合物  
15 またはその薬理学的に許容される塩。
6.  $R^2$  が、以下の a) ～ c) :  
a) シクロアルキル基、  
b) 非置換もしくは  $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$  および  $X^5$  からなる群から選択される  
20 1 ～ 5 個の基で置換されるアリール基、または  
c) 非置換もしくは  $X^6$ 、 $X^7$  および  $X^8$  からなる群から選択される 1 ～ 3 個の  
基で環が置換されるヘテロアリール基である、請求項 5 記載の化合物またはその  
薬理学的に許容される塩。
- 25 7.  $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$  および  $X^5$  が、それぞれ独立して、以下の a) ～ j) :  
a) ハロゲン原子、  
b) 低級アルキル基、  
c) 低級アルコキシ基、  
d) ハロ低級アルコキシ基、

- e) ヘテロシクロアルキルオキシ基、  
f) 水酸基、  
g)  $-A^1-NR^{20}R^{21}$ 、  
h)  $-A^2-SR^{22}$ 、  
5 i)  $-SO_2NR^{23}R^{24}$ 、または  
j) 非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ低級アルコキシ基およびジ低級アルキルアミノ低級アルキル基から独立して選択される 1～3 個の基で置換されるヘテロアリール基であるか、  
10 あるいは  $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$  および  $X^5$  のうち 2 つが隣接する場合、それらが一緒になって  $-OCH_2O-$  を形成し、  
 $X^6$ 、 $X^7$  および  $X^8$  が、それぞれ独立して、以下の a) ～ i) :  
a) ハロゲン原子、  
b) 低級アルキル基、  
15 c) ヒドロキシ低級アルキル基、  
d) シクロアルキル基、  
e) ヘテロシクロアルキル低級アルキル基、  
f)  $-A^1-NR^{20}R^{21}$ 、  
g)  $-SO_2NR^{23}R^{24}$ 、  
20 h) 非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ低級アルコキシ基およびジ低級アルキルアミノ低級アルキル基から独立して選択される 1～3 個の基で環が置換されるフェニル基、または  
i) 非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ低級アルコキシ基およびジ低級アルキルアミノ低級アルキル基から独立して選択される 1～3 個の基で環が置換されるフェノキシ基であり、  
25  $A^1$ 、 $A^2$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{23}$  および  $R^{24}$  が請求項 1 に記載した通りである、請求項 6 記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

## 8. 以下からなる群：

- 3-シクロプロパンカルボニルアミノ-5-フルオロベンゾフラン-2-カルボキサミド；
- 5 5-クロロ-3-シクロプロパンカルボニルアミノベンゾフラン-2-カルボキサミド；
- 3-(3-フルオロベンゾイルアミノ)-6-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド；
- 3-(4-フルオロベンゾイルアミノ)-6-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド；
- 10 5-フルオロ-3-(3-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾフラン-2-カルボキサミド；
- 3-(ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-カルボニル)アミノ-6-フルオロベンゾフラン-2-カルボキサミド；
- 15 5-クロロ-3-(フラン-2-カルボニル)アミノベンゾフラン-2-カルボキサミド；
- 5,7-ジフルオロ-3-(フラン-2-カルボニル)アミノベンゾフラン-2-カルボキサミド；
- 5,7-ジフルオロ-3-(5-メチルフラン-2-カルボニル)アミノベンゾフラン-2-カルボキサミド；
- 20 3-(5-エチルフラン-2-カルボニル)アミノ-5-フルオロベンゾフラン-2-カルボキサミド；
- 3-(5-エチルフラン-2-カルボニル)アミノ-5,7-ジフルオロベンゾフラン-2-カルボキサミド；
- 25 6-メトキシ-3-(5-フェニルフラン-2-カルボニル)アミノベンゾフラン-2-カルボキサミド；
- 6-フルオロ-3-(6-フェノキシピリジン-3-カルボニル)アミノベンゾフラン-2-カルボキサミド；
- 6-メトキシ-3-(2-メトキシアセチルアミノ)ベンゾフラン-2-カルボキサミド；

ボキサミド；

3-[2-(4-クロロフェノキシ)アセチルアミノ]-5-フルオロベンゾフラン-2-カルボキサミド；

5 3-(2-ベンジルオキシアセチルアミノ)-5-フルオロベンゾフラン-2-カルボキサミド；

6-クロロ-3-シクロプロパンカルボニルアミノベンゾフラン-2-カルボキサミド；

3-シクロプロパンカルボニルアミノ-5,7-ジフルオロベンゾフラン-2-カルボキサミド；

10 7-クロロ-3-シクロプロパンカルボニルアミノ-5-フルオロベンゾフラン-2-カルボキサミド；

3-シクロプロパンカルボニルアミノ-5-フルオロ-7-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド；

15 3-シクロブタンカルボニルアミノ-5,7-ジフルオロベンゾフラン-2-カルボキサミド；

5-フルオロ-7-メトキシ-3-(4-メトキシベンゾイルアミノ)ベンゾフラン-2-カルボキサミド；

5,7-ジフルオロ-3-フェニルアセチルアミノベンゾフラン-2-カルボキサミド；

20 5,7-ジフルオロ-3-[3-(4-メチルピペラジーン-1-カルボニル)ベンゾイルアミノ]ベンゾフラン-2-カルボキサミド；

6-メトキシ-3-[3-(4-フェニルピペラジーン-1-イルメチル)ベンゾイルアミノ]ベンゾフラン-2-カルボキサミド；

25 6-メトキシ-3-[4-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニルメチル)ベンゾイルアミノ]ベンゾフラン-2-カルボキサミド；

3-[5-(4-ベンジルピペラジーン-1-イルメチル)フラン-2-カルボニル]アミノ-5,7-ジフルオロベンゾフラン-2-カルボキサミド；

3-[5-(4-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチルピペラジーン-1-イルメチル)フラン-2-カルボニル]アミノ-5,7-ジフルオロベン

ゾフラン-2-カルボキサミド；

4-〔5-(2-カルバモイル-5,7-ジフルオロベンゾフラン-3-イルカルバモイル)フラン-2-イルメチル〕ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチル；および

- 5 5-フルオロ-3-〔5-(1-ヒドロキシエチル)フラン-2-カルボニル〕アミノベンゾフラン-2-カルボキサミド、  
またはその薬理学的に許容される塩から選択される、請求項1記載の化合物。

9. 請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物またはその薬理学的に許容され  
10 る塩を有効成分として含有する、医薬組成物。

10. 請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する、アデノシンA<sub>2A</sub>受容体関連疾患の治療または予防剤。

15

11. 前記アデノシンA<sub>2A</sub>受容体関連疾患が、運動機能障害である、請求項10に記載の治療または予防剤。

12. 前記運動機能障害が、パーキンソン病、ハンチントン病またはウィルソン  
20 病である、請求項11に記載の治療または予防剤。

13. 前記アデノシンA<sub>2A</sub>受容体関連疾患が、うつ病または不安症である、請求項10に記載の治療または予防剤。

- 25 14. 前記アデノシンA<sub>2A</sub>受容体関連疾患が、認知機能障害である、請求項10に記載の治療または予防剤。

15. 前記アデノシンA<sub>2A</sub>受容体関連疾患が、脳虚血性障害である、請求項10に記載の治療または予防剤。

16. 前記アデノシンA<sub>2A</sub>受容体関連疾患が、レストレスレッグス症候群である、請求項10に記載の治療または予防剤。
- 5 17. 請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩と、アデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗剤以外のパーキンソン病治療薬、抗うつ剤、認知機能障害治療薬および脳虚血性障害治療薬から選択される少なくとも1種とを組み合わせる医薬。
- 10 18. アデノシンA<sub>2A</sub>受容体関連疾患の治療または予防剤を製造するための、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩の使用。
- 15 19. アデノシンA<sub>2A</sub>受容体関連疾患の治療または予防方法であって、該方法は、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与する工程を包含する、方法。